

Regression der Lebersteifigkeit nach Ausheilung der Hepatitis C
Eine vergleichende Analyse bei HCV mono- und HCV/HIV koinfizierten
Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Jakob Johannes Malin

aus Essen

2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Rockstroh
2. Gutachter: Prof. Dr. Tilman Sauerbruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.02.2018

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Direktor: Prof. Dr. med. C. P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung: Hepatitis C-Virus-Infektion	8
1.1 Epidemiologie und Übertragung	8
1.2 Virologie	10
1.2.1 Phylogenie	10
1.2.2 Struktur und Reproduktion	11
1.3 Natürlicher Verlauf der HCV-Infektion	12
1.3.1 Extrahepatische Manifestationen	14
1.4 HCV/HIV-Koinfektion	15
1.5 Diagnostik	16
1.5.1 Basisdiagnostik	16
1.5.2 Nachweis einer chronischen HCV-Infektion	16
1.6 Therapie der chronischen HCV-Infektion	18
1.6.1 Therapieziel	18
1.6.2 Therapie bis 2014	18
1.6.3 Interferonfreie antivirale Therapie	20
1.6.4 Therapieindikation	21
1.6.5 Wahl der richtigen Therapie	22
1.7 Fragestellung	23
2. Patienten und Methoden	24
2.1 Patientenpopulation	24
2.2 Einschlusskriterien	24
2.3 Ausschlusskriterien	24
2.4 Epidemiologische Daten	24
2.5 Klinische Parameter	25
2.6 Laborparameter	25
2.7 Nicht invasive Fibrosemarker	26
2.7.1 Transiente Elastographie (TE)	26
2.7.2 Asparate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI)	27
2.8 Endpunkte	27
2.9 Auswertung und Statistik	28
2.9.1 Analyse der Baseline-Charakteristika	28
2.9.2 Veränderung der Fibrosemarker	28
2.9.3 Univariate und multivariate Regressionsanalyse	28

3. Ergebnisse	30
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	30
3.1.1 Alter und Geschlecht	30
3.1.2 Klinische Daten	31
3.1.3 Laborwerte	32
3.1.4 Maße für Lebersteifigkeit, Fibrotestadium und CAP	33
3.2 Therapieregime	34
3.3 Sustained virologic response (SVR)	35
3.4 Veränderung von Lebersteifigkeit und APRI im Rahmen der Therapie	36
3.5 Erreichen einer signifikanten Fibroseregression	37
3.5.1 Signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit in der transienten Elastographie	37
3.5.2 Signifikante Reduktion des APRI	38
3.6 Veränderung des Fibrotestadiums	39
3.7 Vergleich zwischen der HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Kohorte	40
3.7.1 Sustained virologic response	40
3.7.2 Veränderung der Lebersteifigkeit in der transienten Elastographie	41
3.7.4 Erreichen einer signifikanten Regression der Lebersteifigkeit	43
3.7.5 Erreichen einer signifikanten Reduktion des APRI	45
3.7.6 Veränderung des Fibrotestadiums	47
3.8 Prädiktive Faktoren für eine signifikante Fibroseregression	48
3.8.1 Prädiktive Faktoren für eine signifikante Regression der Lebersteifigkeit	48
3.8.2 Prädiktive Faktoren für eine signifikante Reduktion des APRI	51
4. Diskussion	54
4.1 Beantwortung der Fragestellungen	54
4.2 Methodik und mögliche Fehlerquellen	56
4.2.1 Studiendesign	56
4.2.2 Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika	57
4.2.3 Verwendung der transienten Elastographie als Maß für Leberfibrose	57
4.2.4 Verwendung des APRI als Fibrosemarker	60
4.2.5 Regressionsanalyse und Wahl der einbezogenen Parameter	61
4.3 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext	63
4.3.1 SVR	63
4.3.2 Reduktion der Lebersteifigkeit in der transienten Elastographie	63
4.3.3 Reduktion des APRI	64
4.3.4 Herabstufung des Fibrotestadiums	65
4.4 Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion auf die Fibroseregression	65

4.5 Ausblicke	68
5. Zusammenfassung	69
6. Abbildungsverzeichnis	71
7. Tabellenverzeichnis	73
9. Literaturverzeichnis	76
11. Danksagung	95
11. Veröffentlichungen	96

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALT	Alanin-Aminotransferase (= ALAT)
APRI	Aspartate aminotransferase to platelet ratio index
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Amino-Transferase (= GOT)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BMI	Body Mass Index
CAP	Controlled attenuation parameter (Maß für Steatose)
DAA	Direct(ly) acting antivirals
DDI	Drug to drug interactions (Medikamenteninteraktionen)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EIA	Enzyme-linked immunosorbent assay (= ELISA)
ELISA	Siehe EIA
E1/ E2	HCV envelope protein 1/2 (HCV-Hüllenprotein 1 und 2)
GECCO	German Hepatitis C Cohort
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HAV	Hepatitis A-Virus
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HIV	Humanes Immunschwächevirus

INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand/ interquartile Spanne)
i.v.	Intravenös
LDL	Low density lipoprotein
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease (Nicht-alkoholische Fettleber)
NANBH	Non-A-Non-B-Hepatitis
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NS2-5B	HCV non-structural protein 2 – 5B
OR	Odds ratio
pegIFN	Pegyliertes Interferon
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RT-PCR	Real time polymerase chain reaction
SVR	Sustained virological response (Avirämie 12 oder 24 Wochen nach Beendigung der HCV Therapie)
SVR12	Sustained virological response (12 Wochen nach Beendigung der HCV Therapie)
SVR24	Sustained virological response (24 Wochen nach Beendigung der HCV Therapie)
TE	Transiente Elastographie
UTR	Untranslated region (untranslatierter Bereich)
VLDL	Very low density lipoprotein
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung: Hepatitis C-Virus-Infektion

1.1 Epidemiologie und Übertragung

Weltweit sind nach aktuellen Schätzungen der World Health Organisation (WHO) 71 Millionen Menschen (ca. 1 % der Weltbevölkerung) mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert, wobei die Prävalenz im östlichen Mittelmeerraum am höchsten ist, gefolgt von Europa und dem westlichen Pazifikraum (WHO, 2017). Die aktuellen Zahlen von 2015 entsprechen etwa einer Halbierung der zuvor geschätzten Prävalenz von 130-170 Millionen chronisch HCV-Infizierten (Mohd et al., 2013). Die Inzidenz von HCV-Neuinfektionen lag 2015 geschätzt bei 1,75 Millionen Menschen weltweit mit ebenfalls Schwerpunkten im östlichen Mittelmeerraum und in Europa (siehe Abbildung 1).

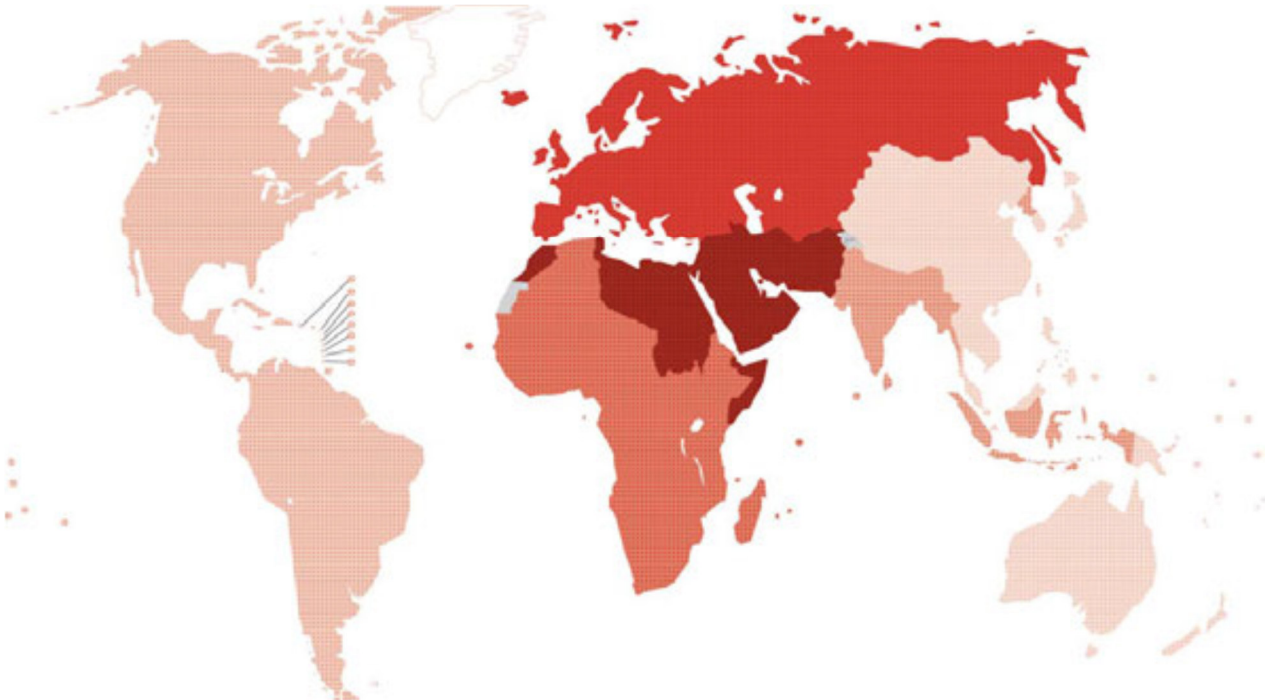


Abb. 1: Inzidenz von HCV-Neuinfektionen in der allgemeinen Bevölkerung und weltweite Verteilung. Übernommen vom WHO Global Hepatitis Report 2017, S. 13. Die Daten beziehen sich auf Schätzungen für das Jahr 2015. Gesamtschätzung weltweit 1,75 Millionen Neuinfektionen.

Die Infektion verläuft in etwa 80 % der Fälle chronisch und führt zu einer progredienten Leberzellschädigung mit nachfolgender Leberfibrose und Leberzirrhose (Poynard et al., 1997). Die damit assoziierte Gesamtmortalität wird auf etwa 400.000 Todesfälle pro Jahr geschätzt (WHO, 2017). Neben den Komplikationen einer schweren Leberzirrhose, wie Leberversagen und hepatischer Dekompensation, kann es durch eine chronische Infek-

tion auch zu einer malignen Entartung von Leberzellen kommen, wodurch ein großer Anteil der Patienten mit HCV- assoziierter Zirrhose letztlich ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) entwickelt (Tong et al., 1995). Die chronische HCV-Infektion ist damit, neben der Hepatitis B-Infektion und der alkoholischen Leberzirrhose eine der häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation in Deutschland (Strassburg und Manns, 2009).

Während bis 1975 lediglich das Hepatitis A- und B-Virus als Verursacher einer infektiösen Hepatitis nach Bluttransfusion bekannt war, entdeckten Feinstone et al. (1975), dass etwa 65 % der Transfusions-assoziierten Hepatitiden durch ein bis dato unbekanntes „Non-A-Non-B-Hepatitis“ (NANBH) Virus verursacht wurde. Erst 14 Jahre später gelang es Q. L. Choo et al. (1989) RNA des bis dahin genetisch unbekannten Erregers zu klonieren, womit die Grundlage für die Entwicklung molekularbiologischer Nachweismethoden des Hepatitis C-Virus geschaffen war.

Bluttransfusionen sind historisch gesehen ein Übertragungsweg für die HCV-Infektion, spielen jedoch heute, nach der Einführung routinemäßiger Kontrollen von Blutprodukten im Jahr 1990, nur noch eine untergeordnete Rolle in der Transmission. Durch den Einsatz von molekularbiologischen Nachweismethoden konnte mittlerweile das Risiko einer HCV-Infektion pro transfundierter Einheit auf 1:1.935.000 gesenkt werden (Pomper et al., 2003). Darüber hinaus kann für viele Indikationen heute von der Verabreichung von Blutprodukten abgesehen werden, da rekombinante Gerinnungsfaktoren zur Verfügung stehen, wie z.B. für die Faktorsubstitution bei Hämophiliepatienten.

Die Übertragung erfolgt im Gegensatz zum Hepatitis A- und B-Virus, sowie dem HIV nach aktuellem Wissensstand wahrscheinlich ausschließlich über Kontakt zu kontaminiertem Blut. Der wichtigste Risikofaktor dafür ist heute der intravenöse Drogenmissbrauch, bei dem häufig noch immer Spritzutensilien gemeinsam genutzt werden. Unter intravenösen Drogenkonsumenten fand sich im Rahmen einer umfangreichen Literaturstudie zwischen den Jahren 2000 und 2014 eine Seroprävalenz des HCV von durchschnittlich 46 % (in 17 Ländern) im Vergleich zu 3,8 % (Durchschnitt in 10 untersuchten Ländern) in der allgemeinen Bevölkerung (Hope et al., 2014). Sexuelle Kontakte mit HCV-positiven Individuen sind ebenfalls ein bekannter Risikofaktor für eine Übertragung, wobei das allgemeine Risiko einer sexuellen Übertragung als relativ niedrig eingeschätzt wird und stark von den jeweiligen Sexualpraktiken und der Anzahl der verschiedenen Sexualpartner abhängt. Man vermutet, dass mukosale Verletzungen für eine effektive

Übertragung notwendig sind, so dass die Verwendung von Kondomen das Risiko wahrscheinlich drastisch minimieren würde. Hohe Prävalenzen einer akuten HCV-Infektion wurden neben intravenösen Drogengebern auch bei HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben, beobachtet (Boesecke et al., 2012). Eine HIV-Koinfektion könnte durch eine erhöhte HCV Viruslast das Risiko einer sexuellen Übertragung dabei zusätzlich erhöhen. Für heterosexuelle, monogam lebende Paare ist ein erhöhtes sexuelles Transmissionsrisiko nicht nachgewiesen (Murphy et al., 2000; Tohme und Holmberg, 2010). Das Risiko einer perinatalen vertikalen Transmission von Mutter auf Kind liegt bei etwa 5 % (Ohto et al., 1994). Weiterhin stellen (Nadel-) Stichverletzungen und Organtransplantationen, sowie Hämodialyse mögliche Transmissionswege dar. Übertragungen durch Piercings und Tätowierung sind ebenfalls beschrieben (Carney et al., 2013).

1.2 Virologie

1.2.1 Phylogenie

Das Hepatitis C-Virus ist ein behülltes, positiv einzelsträngiges RNA-Virus der Gattung der *Hepaciviren* innerhalb der Familie der *Flaviviridae*, die unter anderem auch das Gelbfieber Virus (daher der Name *flavus* von lat. blond oder gelb), Dengue, Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME) Virus und das Zika Virus umfasst. Es werden aktuell sieben Genotypen und mindestens 67 Subtypen unterschieden, wovon die Genotypen 1 und 3 weltweit mit 46,2 % und 30,1 % die mit Abstand prävalentesten Formen sind (Messina et al., 2015; Smith et al., 2014). Die verschiedenen Genotypen weisen unterschiedliche geographische Verteilungsmuster mit enormer Diversität in Süd- und Südostasien (Genotypen 3 und 6) und in Subsahara-Afrika (Genotypen 1, 2, 4, und 5) auf, wo genetische Varianten wahrscheinlich bereits seit hunderten von Jahren zirkulieren (Bukh, 2016). Es wird angenommen, dass die verschiedenen Genotypen hier ihren Ursprung fanden, und die Verbreitung des Virus in Nordamerika und Europa von dort aus stattgefunden haben könnte (Simmonds, 2013). Während man lange dachte, dass der Mensch der einzige Wirt für das HCV ist, zeigen aktuelle Studien, dass die Evolution des Virus noch nicht vollständig verstanden ist. Auf der Suche nach einem bislang nicht etablierten Kleintiermodell der HCV-Infektion zur Erforschung von Impfstoffen suchten Drexler et al. nach HCV-ähnlichen RNA-Sequenzen und serologischen Antikörpern in

Proben von insgesamt 8777 Nagetieren, Fledermäusen, Pferden, Hunden und Katzen. HCV-ähnliche Hepacivirussequenzen konnten dabei erstmals in einer europäischen, sowie einer südafrikanischen Mäuseart nachgewiesen werden (*Myodes glareolus*, 1,8 % und *Rhabdomysis pumilio*, 1,9 %). Dies legt die Vermutung nahe, dass Nagetiere als Reservoir und für die Evolution der Hepaciviren eine entscheidende Rolle gespielt haben könnten (Drexler et al., 2013).

1.2.2 Struktur und Reproduktion

Das Virus besitzt ein etwa 9600 Nukleotiden langes Genom, welches für ein Genprodukt aus ca. 3000 Aminosäuren kodiert. Nach posttranslationeller Modifikation ergeben sich drei Strukturproteine (core, E1 und E2), sowie sieben nicht strukturelle Proteine (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B), die für Replikation und Morphogenese verantwortlich sind. Während das Core-Protein neben seinen regulativen Funktionen die Nukleosidkapsel bildet, werden den Hüllenproteinen E1 und E2 Funktionen bei der Fusion mit der endosomalen Membran der Wirtszelle und Introduktion viraler RNA zugeschrieben (Kupfer, 2015). Das Genom zusammen mit der umgebenden Kapsel bildet das Nukleokapsid, welches wiederum von einer Lipidmembran mit den genannten Hüllenproteinen umgeben ist. Erstaunlicherweise finden sich in enger Assoziation mit dem Virion ebenfalls Lipoproteine, die denen von ‚very low density lipoproteins‘ (VLDL) und ‚low density lipoproteins‘ (LDL) gleichen. Das HCV-Virion wird daher auch als Hybridpartikel aus Virus und Lipoprotein (‚lipoviroparticle‘) beschrieben (Bartenschlager et al., 2011). Diese Eigenschaft könnte neben dem Abschirmen gegenüber dem Immunsystem des Wirts auf eine Nutzung des Lipidmetabolismus zur Internalisierung und Sekretion des Virusgenoms hindeuten.

Der virale Reproduktionszyklus beginnt nach erfolgter Penetration des fenestrierten Endothels der Lebersinusoiden mit einer komplexen Interaktion zwischen Virion und Hepatozyt, die noch Gegenstand aktueller Forschung ist. Während der Adsorptionsphase kommt es durch Mitwirkung verschiedener Kofaktoren wie dem Oberflächenprotein ‚scavenger receptor B type 1‘ (SR-BI) der Wirtszelle und Virus-assoziiertem Apolipoprotein E zu einer Bindung an den Tetraspanin CD81 Rezeptor der Wirtszelle. Anschließend folgt eine pH-abhängige Clathrin-medierte Endozytose. Das niedrige pH-Milieu innerhalb der frühen Endosome triggert schließlich die Fusion der endosomalen Memb-

ran mit der Virushülle und sorgt für die Freisetzung des HCV-Genoms in das Zytoplasma (Dubuisson und Cosset, 2014). Die Translation der viralen RNA wird anschließend durch Bindung spezieller Bereiche der non-translated regions (NTRs) an die 40S ribosomale Einheit initiiert. Durch die zelluläre Signal Peptidase (SP) und Signal Peptid Peptidase (SPP) werden anschließend aus dem resultierenden Polyprotein die drei Strukturproteine, sowie p7 gebildet. Nach automatischer Spaltung von NS2 und NS3 durch die NS2/NS3 Cystein Protease, erfolgt die Abspaltung der restlichen nicht strukturellen Proteine, durch die Protease NS3 unter Verwendung von NS4A als Kofaktor. Die weiteren Schritte zur Replikation, Morphogenese und Sekretion infektiöser Virions sind aufgrund der hohen Komplexität, sowie bislang fehlender funktioneller in vitro und in vivo Modelle noch weitgehend unbekannt. Vereinfacht wird von einer durch die RNA-Polymerase NS5B gesteuerten Replikation ausgegangen, die innerhalb eines Netzwerks aus Doppelmembranvesikeln, dem sogenannten ‚membranous web‘ stattfindet, welches unter Einwirkung von NS4B durch das endoplasmatische Retikulum gebildet wird (Kupfer, 2015). Die anschließende Morphogenese und Sekretion der infektiösen Virions erfolgt wahrscheinlich nach erneuter Bindung an Lipidpartikel durch komplexe Interaktionen von Wirtszell- und Virusfaktoren und könnte ebenso wie der Vorgang der Bindung und Internalisierung eng mit dem VLDL-Metabolismus assoziiert sein (Dubuisson und Cosset, 2014). Neben der Verbreitung über die oben beschriebenen Prozesse gibt es Hinweise auf die Möglichkeit einer HCV-Übertragung von Zelle zu Zelle (Valli et al., 2006; Valli et al., 2007).

1.3 Natürlicher Verlauf der HCV-Infektion

Eine akute HCV-Infektion verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch und geht ansonsten mit eher unspezifischen generalisierten Symptomen wie Abgeschlagenheit, Übelkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen oder Gewichtsverlust einher (Merican et al., 1993). Selten treten Symptome der akuten Hepatitis wie Schmerzen im rechten Oberbauch oder Ikterus mit ggf. Juckreiz und Dunkelfärbung des Urins auf. Während nach einigen Tagen bis acht Wochen RNA des HCV im Serum nachgewiesen werden kann, sind HCV spezifische Antikörper frühestens 7-8 Wochen nach der Infektion vorhanden. Nach etwa 6-12 Wochen kann ein Anstieg der Aminotransferasen beobachtet werden (Vogel et al., 2009).

Nach sechs Monaten persistierender Virämie spricht man von einer chronischen HCV-Infektion. Die Anzahl der Patienten, bei denen es zu einem chronischen Verlauf kommt, liegt Studien zufolge zwischen 74 und 100 % und ist stark abhängig von der untersuchten Studienpopulation, sowie der Quelle der Infektion (Alter et al., 1999; Conry-Cantilena et al., 1996; Vogel et al., 2009). So zeigten sich vergleichsweise hohe spontane Heilungsraten (im Sinne einer Seronegativierung) bei Frauen, bei Patientengruppen, die einen bestimmten genetischen Polymorphismus (IL28B CC) aufweisen, sowie generell bei HCV-Infektionen mit dem Genotyp 1 (Grebely et al., 2014). In den meisten Fällen kommt es jedoch zu einer langsam progressiven Verlaufsform, die ebenso wie die akute Infektion in den meisten Fällen zunächst vollständig asymptomatisch verläuft. Bei etwa 16 % der Patienten kommt es einer großen Meta-Analyse zufolge innerhalb von 20 Jahren zur Entwicklung einer Leberzirrhose (Thein et al., 2008). Die Geschwindigkeit, mit der die Erkrankung fortschreitet, hängt dabei von der akkumulierten Leberzellschädigung ab, die individuellen Einflüssen unterliegt. Als negative Faktoren auf die Fibroprogression konnte täglicher Alkoholkonsum (> 50 g), eine bestehende HIV- oder HBV-Koinfektion, das männliche Geschlecht und ein Alter über 40 Jahren zum Zeitpunkt der Infektion identifiziert werden. Auf der anderen Seite gibt es Hinweise, dass es bei etwa 30 % der Patienten innerhalb von 50 Jahren zu keiner Ausprägung einer Zirrhose kommt (Danta et al., 2008; Poynard et al., 1997; Rockstroh et al., 1996). Die Ursache der individuell sehr unterschiedlichen Verläufe ist aktuell nur partiell erforscht. Sicher ist jedoch ein stark erhöhtes Risiko der Progression zu einer Zirrhose (ca. 10 % pro Jahr) sobald ein fortgeschrittenes Fibrosestadium (METAVIR F3) erreicht wurde (Dienstag et al., 2011).

Die Progression der Fibrose zur Leberzirrhose ist ein schleichender Prozess, der häufig unbemerkt bleibt, bis es zu einer Dekompensation der Zirrhose kommt. Hinweise auf eine Leberzirrhose können in der laborchemischen Analyse erhöhte Serumbilirubin Spiegel, eine Thrombozythopenie, sowie Zeichen einer reduzierten Lebersyntheseleistung (Hypoalbuminämie, Gerinnungsstörungen) sein. Als klinische Hinweise können eine Hepato- und oder Splenomegalie, Spider naevi, Caput medusae, palmares Erythem, testikuläre Atrophie oder eine Gynäkomastie dienen. Eine hepatische Dekompensation äußert sich meistens primär durch die Bildung von Aszites. Seltener sind Varizenblutungen, eine hepatische Enzephalopathie oder Ikterus die erste Manifestation (Boesecke

und Wasmuth, 2015). Das Risiko einer Dekompensation entspricht bei bestehender Zirrhose etwa 5 % pro Jahr (Poynard et al., 1997). Wenn es erstmal zu einer Dekompensation gekommen ist, steigt die Mortalitätsrate drastisch an. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt dann bei etwa 50 % (Planas et al., 2004). Als einzige dauerhaft effektive Behandlung bleibt dann nur eine Lebertransplantation.

Neben der hepatischen Dekompensation haben Patienten mit HCV-assoziiierter Zirrhose ein stark erhöhtes Risiko (jährlich etwa 1-4 %) ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln (Di Bisceglie, 1997; Fattovich et al., 1997; Hu und Tong, 1999). Eine maligne Transformation wird dabei im Gegensatz zur HBV-assoziierten Lebererkrankung oder der alkoholischen Steatohepatitis beinahe ausschließlich bei bereits fortgeschrittenem Fibrosestadium oder Zirrhose gesehen (Lok et al., 2009).

1.3.1 Extrahepatische Manifestationen

Bei 40 bis 70 % kommt es im Rahmen der chronischen HCV-Infektion zu extrahepatischen Manifestationen der Erkrankung. Diese werden häufig jedoch zunächst nicht als HCV-assoziiert gedeutet. Am häufigsten waren in einer prospektiven Studie mit 1614 Patienten Arthralgien (23 %), Parästhesien (17 %), Myalgien (15 %) und Pruritus (15 %). Beschrieben sind daneben eine Vielzahl verschiedener hämatologischer Erkrankungen wie Cryoglobulinämie, B-Zell Non-Hodgkin Lymphom und monoklonale Gammopathien, sowie autoimmun-vermittelte Erkrankungen wie das Sicca Syndrom, Vaskulitiden, die autoimmune Thrombozytopenie oder Polyarteritis nodosa. Darüber hinaus sind renale Manifestationen wie die membranoproliferative Glomerulonephritis und dermatologische Erkrankungen (lichen planus, porphyria cutanea tarda) beschrieben (Cacoub et al., 1999; Cacoub et al., 2016). Seit kürzerer Zeit gibt es Hinweise, dass die chronische HCV-Infektion außerdem mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, insbesondere für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung einhergeht und dass eine effektive Therapie zu einer Verbesserung der Myokardperfusion führt. Es wird angenommen, dass dieser Zusammenhang auf einer vermehrten Produktion pro-atherogener Zytokine durch die Infektion beruht (Butt et al., 2009; Lee et al., 2012; Maruyama et al., 2013). Ein möglicher Zusammenhang zwischen HCV und Diabetes Mellitus Typ 2, sowie kognitiven Störungen und Depressionen wird ebenfalls vermutet (Cacoub et al., 1999).

1.4 HCV/HIV-Koinfektion

HCV und HIV werden beide über Blut zu Blutkontakt übertragen und treten daher gehäuft als Koinfektion, insbesondere bei intravenösen Drogengebern auf. Statistisch gesehen zeichnet sich dadurch ein gehäuftes Auftreten von HCV-Infektionen unter HIV-Positiven ab. Rund ein Drittel der HIV-Positiven in Europa und in den USA haben eine HCV-Koinfektion (Rockstroh und Spengler, 2004). Die Koinfektionsraten sind regional sehr unterschiedlich und steigen in dem Maße, wie der Anteil der über intravenösen Drogengebrauch erworbenen HIV-Infektionen steigt. So zeigten sich Koinfektionsraten von bis zu 70% in den osteuropäischen Ländern, der Ukraine und dem mittleren Osten, während die Rate in Westeuropa, wo HIV vor allem sexuell übertragen wird, zwischen 10 und 15 % lag (Rockstroh et al., 2005; SeyedAlinaghi et al., 2011).

Für den Verlauf der HCV-Infektion ist eine bestehende HIV-Koinfektion in vielerlei Hinsicht nachteilig. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Ausheilung der HCV-Infektion im Vergleich zu monoinfizierten Patienten deutlich geringer ist. Außerdem führt die gleichzeitige Infektion mit HIV aufgrund der eingeschränkten CD4+ T Zellaktivität gegen das HCV zu einer schnelleren Progression der Leberfibrose und früheren Entwicklung einer Zirrhose, sowie Zirrhose-assoziiierter Morbidität und Mortalität (Danta et al., 2008; Eyster et al., 1993; Puoti et al., 2001; Rockstroh et al., 1996).

Ein umgekehrter Einfluss einer HCV-Seropositivität auf den Verlauf der HIV-Infektion konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Es gibt jedoch Hinweise auf ein erhöhtes sexuelles und perinatales Transmissionsrisiko im Falle einer Koinfektion (Tohme und Holmberg, 2010; Zanetti et al., 1995).

1.5 Diagnostik

Wie bereits erwähnt, sind die Symptome der HCV-Infektion, wenn überhaupt vorhanden, mild und unspezifisch. Man nimmt an, dass sich 30-50 % der Patienten der Infektion nicht bewusst sind. Das bedeutet, dass diese die gesundheitlichen Vorteile einer Therapie nicht nutzen können und außerdem ein fortbestehendes Risiko für weitere Transmissionen darstellen (Deuffic-Burban et al., 2011). Es ist daher wichtig bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil (i.v. Drogenabusus, Empfänger von Blutprodukten vor 1990, bekannte HIV-Infektion, MSM), sowie bei Patienten mit einem klinischen Verdachtsmoment, wie zum Beispiel einer unklaren Hepatopathie oder einer unklaren Erhöhung der Aminotransferasen, eine Basisdiagnostik zum Ausschluss einer HCV-Infektion durchzuführen.

1.5.1 Basisdiagnostik

Die Basisdiagnostik (auch Screening) besteht im serologischen Nachweis von anti-HCV Antikörpern mittels Immunoassay (EIA), der eine hohe Sensitivität von bis zu 99 % aufweist (Colin et al., 2001). Eine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Infektion ist auf Grundlage des Testergebnisses jedoch nicht möglich, da auch während der chronischen Infektion intermittierend IgM-Antikörper produziert werden können. Zum Nachweis einer akuten Infektion bedarf es deshalb des Nachweises einer Serokonversion. Da die Antikörper in der Regel erst nach 7-8 Wochen nachweisbar sind, sollte bei Patienten, bei denen eine akute HCV-Infektion vermutet wird, zwingend ein HCV-RNA-Test mittels einer hochsensitiven Nachweismethode wie dem real-time-PCR (RT-PCR) erfolgen. Eine weitere Einschränkung besteht bei immunkompromittierten Patienten und Hämodialysepatienten, bei denen es zu falsch negativen Testergebnissen kommen kann und daher ebenfalls zwingend ein HCV-RNA-Test erforderlich ist (EASL, 2017).

1.5.2 Nachweis einer chronischen HCV-Infektion

Im Falle eines positiven serologischen Testergebnisses wird die Diagnose mittels HCV-RNA-Nachweis bestätigt. Bei fehlendem RNA-Nachweis könnte es sich um eine bereits ausgeheilte HCV-Infektion, oder eine akute Infektion mit fluktuierender Viruslast handeln. Der HCV-RNA-Test sollte in diesem Fall nach drei Monaten wiederholt werden. Sollte keine sensitive RNA-Nachweismethode verfügbar sein, besteht mit etwas geringerer Sensitivität eine Alternative in dem Nachweis des HCV Core Antigens.

Die Diagnose wird auf Grundlage des HCV-RNA-Nachweises, vorzugsweise mittels quantitativem RT-PCR gestellt. Die quantitative Nachweismethode ermöglicht im weiteren Verlauf eine genauere Analyse des Therapieverlaufs und frühzeitiges Erkennen eines Therapieversagens. Zur Evaluation der antiviralen Therapie ist neben der Bestimmung der Viruslast auch eine exakte Genotypenbestimmung erforderlich, da die Wahl eines effektiven Wirkstoffes stark vom jeweiligen HCV-Genotyp und zum Teil vom Subtyp abhängig ist (EASL, 2017; Lange et al., 2014). Zur Genotypenbestimmung stehen neben zeit- und kostenintensivem direktem Sequencing der 5' UTR auch RT-PCR Assays und ein reverse Hybridisierungsassay zur Verfügung (Bouchardeau et al., 2007; Ciotti et al., 2010; Pawlotsky, 2003). Da eine Unterscheidung der Subtypen 1a und 1b des HCV-Genotyps 1 für die Wahl des Therapeutikums eine entscheidende Rolle spielt, wird eine Methode empfohlen, die diese Subtypen mit ausreichender Sicherheit unterscheiden kann. Alleiniges Sequencing der 5' UTR führt jedoch zu einer Fehltypisierung von 25 % und 19 % der Subtypen 1a und 1b. Auch der Real-time PCR HCV Genotype II Assay zeigte eine Fehltypisierung des Genotyps 1 in 10 % der Fälle, so dass das derzeit favorisierte Verfahren mit über 99 % Genauigkeit der Versant® HCV Genotyp 2.0 Line Probe Assay (LiPa) ist (Chevaliez et al., 2009; EASL, 2017).

Zum allgemeinen diagnostischen Prozedere sollte neben laborchemischen Basistests eine Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP) als Startwert, eine sonographische Beurteilung des Oberbauchs und Elastographie der Leber, sowie der Ausschluss einer HAV-, HBV- oder HIV-Infektion erfolgen.

1.6 Therapie der chronischen HCV-Infektion

1.6.1 Therapieziel

Das Therapieziel ist eine vollständige Ausheilung der HCV-Infektion und damit die Verhinderung einer Fibroseprogression, der Entstehung einer Zirrhose und Zirrhose-assoziiierter Folgeerkrankungen, sowie Verhinderung oder Behandlung von extrahepatischen Manifestationen der Infektion. Als therapeutischer Endpunkt wird eine mit einem sensitiven Nachweisverfahren (< 15 IU/ml) nicht mehr nachweisbare Viruslast 12 oder 24 Wochen nach der Beendigung der antiviralen Therapie angestrebt. Man spricht in diesem Falle von einem ‚sustained viral response‘ (SVR12 / SVR24). Im Falle eines SVR wird von einer vollständigen Heilung der HCV-Infektion ausgegangen, da eine anhaltende Seronegativität nach Erreichen eines SVR bei mehr als 99 % der Patienten, die mit pegyliertem Interferon Alpha (pegIFN) oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, gezeigt werden konnte (Swain et al., 2010). Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein SVR mit einer Reduktion der Gesamtmortalität, sowie Zirrhose-assoziierten Komplikationen und geringerem Risiko eines HCC einhergeht (Bachus et al., 2011; van der Meer et al., 2012; Veldt et al., 2007). Van der Meer et al. (2014) zeigten schließlich, dass die Lebenserwartung innerhalb einer Kohorte von 454 HCV-Patienten mit SVR über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren nicht signifikant von der allgemeinen Bevölkerung abwich.

1.6.2 Therapie bis 2014

Interferonhaltige Wirkstoffe waren seit 1990 zunächst lange Zeit in Monotherapie und seit 1998 in Kombination mit dem Polymerasehemmer Ribavirin die Standardtherapie der chronischen HCV-Infektion. Aufgrund der zytokinen immunstimulierenden Wirkweise des Interferons treten unter der Therapie und insbesondere nach der Verabreichung häufig starke unerwünschte Wirkungen auf, wie z.B. ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl, Myalgien und Arthralgien, Abgeschlagenheit und Schwäche, Appetitlosigkeit, Fieber oder Schüttelfrost. Durch eine Pegylierung, die Bindung von Interferon Alpha an Polyethylenglycol (PEG), konnte eine langsamere Freisetzung des subkutan injizierten Wirkstoffes und Verlängerung der Halbwertszeit erzielt werden, wodurch das Applikationsintervall von zuvor drei Mal wöchentlich auf einmal pro Woche reduziert werden konnte. Ab 2001 wurde fortan pegyliertes Interferon (pegIFN) in Kombination mit Ribavirin verwendet, bis

die Entwicklung neuer Proteaseinhibitoren (Boceprevir und Telaprevir) ab 2011 eine effektivere Tripeltherapie ermöglichte. Die SVR-Raten konnten durch die kontinuierliche Weiterentwicklung der Therapie von anfänglich 6-19 % unter Monotherapie mit Interferon Alpha-2b auf bis zu 56 % für Genotyp 1-Infektionen und bis zu 80 % für Infektionen mit dem Genotyp 2 oder 3 mit der Kombination aus pegIFN und Ribavirin stetig verbessert werden (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001; McHutchison et al., 1998; Poynard et al., 1998). Durch die Hinzunahme eines Proteaseinhibitors konnten weiterhin SVR-Raten von zunächst 70-80 % und nach der Entwicklung des Polymeraseinhibitors Sofosbuvir im Jahr 2014 bis zu 90 % erzielt werden (Jacobson et al., 2011; Lawith et al., 2013; Manns et al., 2014; Poordad et al., 2011).

Die Entwicklung und Etablierung der ersten NS3/4A Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir und später dem NS5B Polymeraseinhibitor Sofosbuvir war die Geburtsstunde einer neuen antiviralen Klasse, der ‚direct-acting antiviral agents‘ (DAAs). Weitere Bemühungen zur Verbesserung der Therapie zielten fortan vor allem auf eine mögliche Eliminierung des nebenwirkungsreichen und mit vielen Kontraindikationen behafteten Interferons ab. Nach dem Erscheinen weiterer DAAs (Simeprevir, Daclatasvir und Ledipasvir) folgten 2014 die ersten Trials mit interferonfreien, kombinierten DAA Regimen mit revolutionären Erfolgen. Die Kombination von Sofosbuvir und Simeprevir erzielte erstmals SVR-Raten von 92 % für Genotyp 1-Infektionen, ohne signifikanten Unterschied zwischen Gruppen mit oder ohne zusätzlichem Ribavirin (Lawith et al., 2014). Die Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir erzielte SVR-Raten zwischen 89 und 100 % in Abhängigkeit des Genotyps (100 % und 98 % für Genotyp 1b und 1a, 92 % für Genotyp 2 und 89 % für Genotyp 3). Bei Patienten mit Genotyp 1-Infektionen, die mit Sofosbuvir und Ledipasvir behandelt wurden, erreichten 99 % der therapienaiven und der zuvor bereits behandelten Patienten einen SVR (Sulkowski et al., 2014; Afdhal et al., 2014a, 2014b). Kombinationen aus verschiedenen Klassen DAAs mit oder ohne Ribavirin stellen seither die effektivste und verträglichste Therapie dar.

1.6.3 Interferonfreie antivirale Therapie

Zur interferonfreien Therapie steht eine stetig wachsende Anzahl DAAs mit verschiedenen Angriffspunkten (NS2/4A Protease, NS5B Polymerase oder NS5A Replikationskomplex) zur Verfügung. Die aktuellen Therapieempfehlungen beinhalten immer eine Kombination aus zwei DAAs unterschiedlicher Klassen, mit oder ohne Ribavirin. In Tabelle 1 sind die aktuell in Deutschland zugelassenen Medikamente, sowie deren Handelsnamen und Klassifizierung wiedergegeben. Zurzeit in Entwicklung befindliche Wirkstoffe sind darin nicht enthalten.

Tab. 1: Übersicht der aktuell verfügbaren DAAs (Lange und Sarrazin, 2015; EASL, 2017)

Wirkstoff	Handelsname	Klasse	Dosierung (oral)
Sofosbuvir	Sovaldi®/Harvoni® (mit Ledipasvir)	NS5B Polymerase-inhibitor	400 mg 1 x täglich
Dasabuvir	Exviera®		250 mg 2 x täglich
Grazoprevir	Zepatier® (mit Elbasvir)		100 mg 1 x täglich (mit 50 mg Elbasvir)
Paritaprevir	Viekirax® (mit Ritonavir und Ombitasvir)	NS3/4A Proteaseinhibitor	150 mg 1 x täglich oder 75mg 2 x täglich
Boceprevir	Victrelis®		800 mg 4 x täglich
Telaprevir	Incivek®, Incivo®		750 mg 3 x täglich oder 1125 mg 2 x täglich
Asunaprevir	Sunvepra® (Japan)		100 mg 2 x täglich
Simeprevir	Olysio® (US), Sovriad® (Japan), Galexos® (Canada)		150 mg 1 x täglich
Daclatasvir	Daklinza®	NS5A Inhibitor	60 mg 1 x täglich
Elbasvir	Zepatier® (mit Grazoprevir)		50mg 1 x täglich (mit 100 mg Grazoprevir)
Ledipasvir	Harvoni® (mit Sofosbuvir)		90 mg 1 x täglich
Ombitasvir	Viekirax® (mit Paritavir/Ritonavir)		25mg 1 x täglich oder 12,5mg 2 x täglich
Velpatasvir	Epclusa® (mit Sofosbuvir)		100 mg 1 x täglich (mit 400 mg Sofosbuvir)

1.6.4 Therapieindikation

Generell sollte jeder Patient mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion behandelt werden, sofern der dadurch zu erlangende Vorteil nicht einer extrahepatischen lebenslimitierenden Erkrankung unterliegt. Absolute Kontraindikationen existieren lediglich für Ribavirin, nicht aber generell für eine reine DAA-Therapie. Kontraindikationen ergeben sich für einige DAAs z.B. bei hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (Sofosbuvir), dekompensierter Leberzirrhose (NS3/4A Proteaseinhibitoren) oder zwingender gleichzeitiger Einnahme von Amiodaron (Sofosbuvir). Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose mit Indikation zur Lebertransplantation und einem Model for End-stage Liver Disease (MELD-) Score über 18-20 wird in der aktuellen Leitlinie empfohlen, die Therapie erst nach der Transplantation durchzuführen, da die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Verbesserung der Leberfunktion als gering eingeschätzt wird, die Therapie aber gleichzeitig Einfluss auf den MELD-Score und damit die Priorisierung der Transplantation haben könnte (EASL, 2017). So zeigte eine rezente europäische Studie mit 103 gelisteten Patienten mit chronischer HCV-Infektion, dass eine Therapie mit DAAs kurzfristig mit einer Entlistung von einem Drittel und langfristig einem von fünf gelisteten Patienten einhergeht (Belli et al., 2016). Eine fortlaufende Diskussion über den anzuwendenden Grenzwert im MELD-Score dürfte angesichts dieser Befunde unvermeidbar sein. Weitere Studien sind hier erforderlich um darzustellen, wie lange eine Transplantation herausgezögert werden kann und ob bei manchen Patienten eine Transplantation durch die DAA-Therapie möglicherweise überflüssig wird.

Ein sofortiger Beginn der Therapie wird besonders bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, extrahepatischen Manifestationen, bei Patienten mit Reinfektion nach erfolgreicher Lebertransplantation, sowie bei Patienten, die ein hohes Transmissionsrisiko darstellen (z.B. bei i.v. Drogengebrauchern) angeraten (EASL, 2017).

1.6.5 Wahl der richtigen Therapie

Die Wahl der Therapie ist stark von individuellen Faktoren abhängig und sollte nur in spezialisierten Zentren erfolgen. Entscheidend für die Wahl eines der derzeit sieben etablierten Regime (mit oder ohne Ribavirin) ist der zu behandelnde HCV-Genotyp/ -Subtyp, die Schwere der vorliegenden Lebererkrankung (keine Zirrhose, kompensierte Zirrhose/ Child-Pugh A Stadium oder dekompenzierte Leberzirrhose), das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min kein Ribavirin, < 30 ml/min kein Sofosbuvir) und ob es sich um eine Ersttherapie oder Therapie bei einem vormaligen Therapieversager handelt. Weiterhin müssen Drug-Drug-Interaktionen (DDI) mit anderen Dauermedikamenten des Patienten, insbesondere bei Patienten mit HIV-Koinfektion beachtet werden. Die Kosten einer 12-wöchigen Therapie können je nach DAA-Kombination sehr unterschiedlich ausfallen und liegen ohne Ribavirin zwischen 50.000 und 80.000 €. Bei der Wahl der Therapie sollte daher auch der Aspekt einer möglichst guten Kosteneffizienz berücksichtigt werden.

Für alle Genotypen existieren mittlerweile Therapieregime ohne Ribavirin, so dass die Hinzunahme von Ribavirin außer in wenigen Konstellationen nicht mehr zwingend notwendig ist. Bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose Child-Pugh B wird von der Behandlung mit Proteaseinhibitoren abgeraten, bei Child-Pugh C sind sie gänzlich kontraindiziert. Interferonhaltige Regime sollten in diesen Fällen ebenfalls vermieden werden (EASL, 2017).

1.7 Fragestellung

Für die interferonhaltigen Therapieregime, die bis 2014 bei einer chronischen HCV-Infektion eingesetzt wurden, ist ein auf lange Sicht erheblicher Überlebensvorteil, sowie die Verbesserung klinischer Endpunkte inklusive der Regression der Lebersteifigkeit bei Erreichen eines SVR belegt. Die vorliegende Arbeit soll darauf aufbauend die Regression der Lebersteifigkeit unter DAA-basierter, interferonfreier HCV-Therapie bei HCV/HIV-Koinfizierten untersuchen und mit einer Gruppe von HCV-Monoinfizierten vergleichen. Insbesondere sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie viele Patienten beider Kohorten erreichen durch eine DAA-basierte Therapie einen SVR?
2. Wie häufig führt dieser SVR zu einer signifikanten Fibroseregression?
3. Lässt sich eine Fibroseregression auch noch bei schwerer Leberfibrose oder bereits manifester Leberzirrhose erreichen?
4. Weisen koinfizierte und HCV monoinfizierte Patienten Unterschiede in Bezug auf die Fibroseregression auf?
5. Ist eine HCV/HIV-Koinfektion ein negativer Prädiktor für eine signifikante Fibroseregression im Rahmen der DAA-basierten Therapie?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenpopulation

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit HCV-Monoinfektion oder HCV/HIV-Koinfektion, die im Zeitraum Januar 2013 bis Januar 2017 in der infektiologischen oder gastroenterologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I des Uniklinikums Bonn mit einer DAA-basierten Therapie behandelt wurden (therapienaiv oder vorththerapiert), retrospektiv oder prospektiv inkludiert.

2.2 Einschlusskriterien

Alle Patienten mussten mit einem DAA-basierten Therapieregime gegen eine chronische HCV-Infektion behandelt worden sein oder sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Therapie befinden. Patienten, bei denen zu Therapiebeginn oder bis maximal sechs Monate vor Therapiebeginn eine Erhebung der Lebersteifigkeit mittels transienter Elastographie (TE), sowie eine Routinelabordiagnostik (minimal inklusive Blutbild, Gerinnungsparameter und Lebertransaminasenspiegel) vorgenommen worden war, wurden inkludiert.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die Kombinationen aus einem oder mehreren DAAs mit interferonhaltigen Medikamenten erhielten, und Patienten mit chronischer Hepatitis B-Koinfektion, definiert als positives HBs Antigen über mindestens sechs Monate, wurden exkludiert. Patienten, bei denen ein vollständiger Datensatz (TE und Laborbefunde) vor Therapiebeginn vorlag, jedoch keine zweite Bestimmung der Lebersteifigkeit mittels TE frühestens 12 und spätestens 48 Wochen nach Therapieende erfolgte, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Noch fehlende Zweitbestimmungen bei Patienten mit laufender Therapie oder erst kurz zurückliegendem Therapieende wurden innerhalb der o.g. Grenzen nachgeholt.

2.4 Epidemiologische Daten

Die Informationen über Alter und Geschlecht wurden den Aufzeichnungen der German Hepatitis C Cohort (GECCO) entnommen und im elektronischen Krankenhausinformationssystem ORBIS® auf Korrektheit überprüft.

2.5 Klinische Parameter

Als klinische Parameter wurden die nachgewiesenen HCV-Genotypen, das erhaltene Therapieregime, die Therapiedauer und eine eventuelle Vortherapie erhoben. Diese Informationen wurden ebenfalls der German Hepatitis C Cohort (GECCO) entnommen und anhand der Aufzeichnungen im Krankenhausinformationssystem ORBIS® validiert. Die Bestimmung des HCV-Genotyps erfolgte für alle Patienten im Institut für Virologie des Universitätsklinikums Bonn mittels RT-PCR und Sequencing der 5' UTR.

2.6 Laborparameter

Serumkonzentrationen von Hämoglobin, totalem Bilirubin, Aspartat-Amino-Transferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Alkalische Phosphatase (AP), Alpha Fetoprotein (AFP) und Albumin, sowie die Gerinnungsparameter International Normalized Ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Thrombozytenzahl wurden vom selben Datum der ersten und zweiten TE aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem ORBIS® entnommen. War am Tag der TE keine Blutabnahme und Laborwertbestimmung erfolgt, wurden die Laborwerte auch von zusammenhängenden Bestimmungen bis drei Tage vor oder drei Tage nach der entsprechenden TE akzeptiert. Alle Laborparameter wurden im Zuge routinemäßiger Blutabnahmen durch die infektiologische oder gastroenterologische Ambulanz der Medizinischen Klinik I im Labor für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn bestimmt.

Einheiten und Referenzbereiche der erfassten Laborparameter:

- Hämoglobin (mg/dl): Referenzbereich (≥ 18 Jahre) Frauen 12-15,8; Männer 12,5-17,2
- Totales Bilirubin (mg/dl): Referenzbereich (1-99 Jahre) 0,2-1,0
- AST (U/l): Referenzbereich (18-99 Jahre) Frauen ≤ 35 ; Männer ≤ 50
- ALT (U/l): Referenzbereich (18-99 Jahre) Frauen ≤ 35 ; Männer ≤ 50
- GGT (U/l): Referenzbereich (20-99 Jahre) Frauen ≤ 38 ; Männer ≤ 55
- AP (U/l): Referenzbereich (16-99 Jahre) 34-117
- AFP (ng/ml) Referenzbereich (0-99 Jahre) ≤ 8
- Albumin (g/l): Referenzbereich 35-52
- INR (dimensionslos): Referenzbereich 0,9-1,1
- aPTT (s), Referenzbereich: 22-36
- Thrombozytenzahl (G/l): Referenzbereich (18-99 Jahre) 150-370

2.7 Nicht invasive Fibrosemarker

Als Maß für die Lebersteifigkeit und Leberfibrose wurden zwei nicht invasive diagnostische Verfahren angewendet: Die transiente Elastographie (TE) und die Erhebung des „aspartate aminotransferase to platelet ratio index“ (APRI).

2.7.1 Transiente Elastographie (TE)

Die transiente Elastographie wurde mittels Fibroscan 502 touch® der Firma Echosens (Creteil, Frankreich) innerhalb der unter 2.2 und 2.3 genannten zeitlichen Vorgaben durchgeführt. Die Messungen erfolgten nach dem Standard der Ambulanzen durch erfahrene Untersucher und unter Anwendung der Herstellerempfehlungen (mindestens 10 valide Messungen mit IQR < 30 % des Median und mindestens 60 % Erfolgsrate), sowie unter Verwendung von spezifischen Sonden in Abhängigkeit des Body Mass Index (BMI).

Die Erfassung der TE-Werte erfolgte direkt aus dem patientenbezogenen Speicher des o.g. Fibroscangeräts, wobei eine zusätzliche Überprüfung der Erfüllung aller Validitätskriterien auf Grundlage der gespeicherten Aufzeichnungen im Gerät erfolgte. Nur Datensätze, die die Validitätskriterien erfüllten, wurden übernommen. Anhand der gemessenen Werte in der TE erfolgte die Einordnung in das entsprechende Fibrosestadium basierend auf folgenden Grenzwerten:

- F0-1: $\leq 7,0$ kPa (keine oder milde Fibrose);
- F2: $7,1 - 12,4$ kPa (moderate Fibrose);
- F3-4: $\geq 12,5$ kPa (schwere Fibrose oder Zirrhose).

Die Festlegung der Grenzwerte erfolgte auf Grundlage von Untersuchungsergebnissen an ähnlichen Patientenkollektiven mit Leberbiopsie als Goldstandard (Foucher et al., 2006; Tapper et al., 2015; Castéra et al., 2005; Carrión et al., 2006). Eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit als Maß für eine signifikante Fibroseregression wurde definiert als Abnahme des TE-Ergebnisses um 30 % und mehr. Der „controlled attenuation parameter“ (CAP), der als Maß für die Steatose der Leber bei jeder TE miterhoben wird, wurde zu Vergleichszwecken ebenfalls erfasst.

2.7.2 Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI)

Als weiterer nichtinvasiver Fibrosemarker wurde der „aspartate aminotransferase to platelet ratio index“ (APRI) erhoben. Die Berechnung des APRI erfolgte wie unten angegeben unter Verwendung der oberen Normgrenze für die AST-Serumkonzentration des Labors für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn.

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST/ obere Normgrenze}}{\text{Thrombozytenzahl [10}^9\text{/L]} \times 100}$$

Die Thrombozytenzahl und AST-Serumkonzentrationen zur Berechnung des APRI wurden analog zu den anderen Laborparametern jeweils vom selben Datum der TE der elektronischen Patientenakte entnommen. Konnte am selben Tag keine Blutabnahme und Laborwertbestimmung gefunden werden, wurden Laborwerte paarweise auch von Blutwertbestimmungen bis drei Tage vor oder drei Tage nach der TE einbezogen. Analog zur TE wurde als Maß für eine signifikante Fibroseregression eine Reduktion des $\text{APRI} \geq 30\%$ als signifikant definiert.

2.8 Endpunkte

Auf Grundlage der unter Punkt 1.7 genannten Fragestellungen wurden folgende primäre und sekundäre Endpunkte festgelegt:

Primäre Endpunkte:

- A) Signifikante Regression der Lebersteifigkeit nach Erreichen eines SVR (bei Patienten mit $F \geq 2$ und $F \geq 3$), gemessen mittels TE.
- B) Als weiterer primärer Endpunkt wurde analog zur TE eine signifikante ($\geq 30\%$) Reduktion des APRI festgelegt.

Sekundäre Endpunkte:

- a) Anzahl Patienten mit SVR
- b) Medianer Rückgang der Lebersteifigkeit, gemessen in der TE
- c) Mediane Abnahme des APRI-Wertes
- d) Herabstufung des Fibrorestadiums von $F \geq 2$ und $F \geq 3$
- e) Unterschiede zwischen monoinfizierten und koinfizierten Patienten in Bezug auf die genannten Endpunkte A, B, und a) bis d)
- f) Prädiktoren für eine signifikante Fibroseregression

2.9 Auswertung und Statistik

2.9.1 Analyse der Baseline-Charakteristika

Die Baseline-Charakteristika wurden gruppenabhängig für mono- und koinfizierte Patienten erfasst und gruppenabhängig und -unabhängig für die primär inkludierten Patienten wiedergegeben. Für kontinuierliche Variablen wurde jeweils der Median mit 1. und 3. Quartil mit Microsoft Excel 2013 berechnet. Variablen mit mehr als einer Dezimalstelle (Laborparameter und APRI) wurden auf die erste Nachkommastelle gerundet. Prozentuale Anteile wurden auf volle Prozente gerundet. Unterschiede zwischen HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten wurden anschließend mit Hilfe eines non-parametrischen Mann-Whitney Tests analysiert. Dem nonparametrischen Test wurde wegen der robusten Testeigenschaften und der aufgrund der Patientenselektion möglicherweise nicht normalverteilten Variablen der Vorzug gegeben. Für dichotome Variablen (Patientenanzahlen, die das entsprechende Kriterium erfüllen) wurde eine Heterogenitätstestung mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Signifikanztests wurden in Graph Pad Prism® Version 6 durchgeführt.

2.9.2 Veränderung der Fibrosemarker

Die weitere statistische Auswertung umfasste die gruppenweise und gruppenunabhängige Betrachtung der unter Punkt 2.8 beschriebenen Endpunkte nach Erreichen eines SVR. Inkludierte Patienten, die 24 Wochen nach Therapieende kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR24) aufwiesen, wurden nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen. Zur Analyse der Reduktion der Lebersteifigkeit und des APRI kam ein Zweistichproben-t-Test für abhängige Stichproben zur Anwendung. Unterschiede bei dem Erreichen der verschiedenen Endpunkte zwischen der HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Gruppe wurden für kontinuierliche Variablen mittels Mann-Whitney Test und für dichotome Variablen mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Prozentuale Anteile wurden auf volle Prozente gerundet. Die Grafiken und Signifikanztests wurden mit Hilfe von Graph Pad Prism® Version 6 angefertigt.

2.9.3 Univariate und multivariate Regressionsanalyse

Der Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion auf das Erreichen der primären Endpunkte wurde unter Berücksichtigung weiterer möglicher Einflussgrößen mit Hilfe eines logistischen mono- und multivariaten Regressionsmodells in STATA/ IC® Version 14.2 berechnet.

Neben einer HIV-Koinfektion als mögliche Einflussgröße wurden Alter, Geschlecht, Therapiedauer, eine mögliche anti-HCV Vortherapie, Infektion mit Genotyp 1 und die Laborwerte Serumbilirubinspiegel, Thrombozytenanzahl, AST, ALT und GGT in das Modell einbezogen. Auf eine Einbeziehung der HCV-Genotypen 2-4 wurde aufgrund der relativ niedrigen Patientenzahlen, die mit diesen Genotypen infiziert waren, verzichtet. Die Ergebnisse wurden als Odds-Ratio's (OR) mit 95 % Konfidenzintervallen und zugehörigem p-Wert in Tabellenform dargestellt. p-Werte unter 0,05 wurden allgemein als statistisch signifikant betrachtet und mit Sternchen (*) gekennzeichnet. Die Grenzen der 95 % Konfidenzintervalle wurden auf die zweite Dezimalstelle gerundet.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das Bonner Patientenkollektiv umfasste 189 mono- und koinfizierte Patienten, von denen 34 aufgrund nicht zeitgerechter Datenerhebungen und 37 aufgrund eines interferonhaltigen Therapieregimes exkludiert wurden. Von den verbliebenen 118 Patienten wiesen 61 (52 %) eine HCV/HIV-Koinfektion auf, während 57 (48 %) aufgrund einer HCV-Monoinfektion behandelt wurden.

3.1.1 Alter und Geschlecht

Das mediane Alter des Kollektivs betrug 56 Jahre, wobei der Altersdurchschnitt in der koinfizierten Patientengruppe mit einem Median von 58 Jahren im Vergleich zu 52 Jahren in der monoinfizierten Gruppe etwas höher lag (siehe Tabelle 2). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,008$). Der Anteil von Patienten mit männlichem Geschlecht lag in der Gesamtgruppe bei 83/118 (70 %). Die Gruppe der HCV/HIV-koinfizierten Patienten wies mit 53/61 (87 %) männlichen Patienten im Vergleich zu 30/57 (53 %) bei den monoinfizierten ebenfalls einen signifikant höheren männlichen Patientenanteil auf ($p < 0,0001$).

Tab. 2: Baseline-Charakteristika und Heterogenitätstestung für Alter und Geschlecht der untersuchten Kohorten. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten, die dem Kriterium männlich entsprechen mit dem prozentualen Anteil an der Gruppe. Die Alterszusammensetzung ist als Median und Interquartilsabstand (IQR) des 1. bis 3. Quartils (auf die erste Nachkommastelle gerundet) dargestellt. Die Heterogenitätstestung erfolgte mittels Mann-Whitney Test bzw. Chi-Quadrat-Test für dichotome Variablen.

Alter / Geschlecht	Gesamtgruppe N = 118	HCV-Monoinfizierte N = 57	HCV/HIV-Koinfizierte N = 61	p-Wert
Männlich; N (%)	83 (70)	30 (53)	53 (84)	< 0,0001*
Alter (Jahre); Median (IQR)	55 (47 - 61)	52 (46 - 57)	58 (48 - 64)	0,008*

3.1.2 Klinische Daten

Ein HCV-Genotyp 1 war mit 105/118 (89%) Patienten der mit Abstand am häufigsten vorkommende HCV-Genotyp, gefolgt von Genotyp 4 (10 Patienten) und Genotyp 2 (4 Patienten). Eine Infektion mit HCV-Genotyp 3 wurde nur bei drei der inkludierten Patienten nachgewiesen. Auffallend war dabei, dass die Genotypen 3 und 4 ausschließlich bei koinfizierten Patienten vorkamen. Der Anteil koinfizierter Patienten mit Genotyp 1 war dadurch mit 49/61 (80 %) Patienten im Vergleich zu 56/57 (98 %) monoinfizierten Patienten signifikant niedriger ($p = 0,002$). Die Anzahl der vortherapierten Patienten lag bei 45/118 (38 %) und war im Vergleich beider Gruppen ausgeglichen. Die mediane Therapiedauer lag bei 12 Wochen, wobei mindestens acht Wochen und maximal 48 Wochen behandelt wurde. Die Dauer der Therapie in der Gruppe der koinfizierten Patienten war signifikant länger im Vergleich zur monoinfizierten Gruppe ($p < 0,0001$). Eine Übersicht der klinischen Daten ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: Weiterführung der Baseline-Charakteristika und Heterogenitätstestung für klinische Daten (HCV-Genotyp, Vortherapie, Therapiedauer) der untersuchten Kohorten. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten, die dem Kriterium Genotyp 1-4 oder Vortherapie entsprechen, mit dem prozentualen Anteil an der Gruppe. Die Therapiedauer ist als Median und Interquartilsabstand (IQR) des 1. bis 3. Quartils dargestellt. Die Heterogenitätstestung erfolgte mittels Mann-Whitney Test bzw. Chi-Quadrat-Test für dichotome Variablen.

Verteilung der Genotypen (Kombinationen möglich)	Gesamtgruppe N = 118	HCV-Monoinfizierte N = 57	HCV/HIV-Koinfizierte N = 61	p-Wert
Genotyp 1; N (%)	105 (89)	56 (98)	49 (80)	0,002*
Genotyp 2; N (%)	5 (4)	1 (2)	4 (7)	0,2
Genotyp 3; N (%)	3 (3)	0	3 (5)	0,09
Genotyp 4; N (%)	10 (8)	0	10 (16)	0,001*
<u>Vortherapie und Dauer</u>				
Vortherapie mit IFN-haltigem Regime; N (%)	45 (38)	22 (39)	23 (37)	0,63
Therapiedauer; Wochen (IQR)	12 (12 - 16)	12 (8 - 12)	12 (12 - 24)	<0,0001*

3.1.3 Laborwerte

Die Gruppen zeigten für die erhobenen Laborbestimmungen überwiegend vergleichbare Werte (siehe Tabelle 4). Signifikante Unterschiede ergaben sich für AFP ($p = 0,04$) und aPTT ($p = 0,002$). Das HCV/HIV koinfizierte Patientenkollektiv wies hier im Vergleich geringere Werte auf. Die für den APRI relevanten Laborparameter AST und die Thrombozytenzahl unterschieden sich nicht signifikant im Vergleich der Gruppen. Eine Übersicht aller Laborwerte vor Therapiebeginn ist in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tab. 4: Weiterführung der Baseline-Charakteristika und Heterogenitätstestung für Laborwerte der untersuchten Kohorten. Dargestellt sind Median und Interquartilsabstand (IQR) des 1. bis 3. Quartils (auf die erste Nachkommastelle gerundet) der erhobenen Laborwerte. Die Heterogenitätstestung erfolgte mittels Mann-Whitney Test.

Laborwerte (Median und IQR)	Gesamtgruppe N = 118	HCV- Monoinfizierte N = 57	HCV/HIV- Koinfizierte N = 61	p-Wert
Hämoglobin (mg/dl)	14,6 (13,4 - 15,7)	14,4 (13,1 - 15,4)	15 (13,9 - 15,8)	0,06
Total Bilirubin (mg/dl)	0,6 (0,4 - 0,8)	0,6 (0,4 - 0,8)	0,55 (0,5 - 0,8)	0,3
Thrombozyten (G/l)	187,5 (129,8 - 228,5)	188 (140 - 255)	187 (129 - 220,8)	0,25
AST (U/l)	47 (35 - 63,5)	52 (36 - 70,5)	45 (35 - 59,3)	0,15
ALT (U/l)	66 (45,8 - 95,8)	73 (46,5 - 113,5)	61 (46 - 89)	0,36
GGT (U/l)	69 (44,5 - 118,5)	70 (41,5 - 118,5)	67 (46 - 118,5)	0,57
AP (U/l)	85 (69,5 - 129,3)	84 (65 - 108)	87 (74,5 - 143,8)	0,1
AFP (ng/ml)	5 (2,8 - 8,4)	5,3 (3,6 - 8,1)	3,2 (2,5 - 10)	0,04*
Albumin (g/l)	44 (40,4 - 47,4)	43,8 (41,5 - 45,4)	44 (40 - 47,7)	0,76
INR	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,32
aPTT (s)	28 (26 - 31,8)	27 (25 - 28,8)	29,1 (27 - 36,7)	0,002*

3.1.4 Maße für Lebersteifigkeit, Fibroestadium und CAP

Für das Gesamtkollektiv ergab sich ein medianer TE-Wert von 8,7 kPa und APRI von 0,63. Der mediane CAP lag bei 237 dB/m. Die meisten inkludierten Patienten (48/118, 41%) befanden sich mit TE-Werten unterhalb von 7,1 im Fibroestadium F0-1. Im Fibroestadium 2 befanden sich 37/118 (31 %) Patienten. Einen TE-Wert oberhalb von 12,4 kPa und damit das Stadium einer schweren Fibrose oder bereits Zirrhose (F3-4) wiesen 33/118 (28 %) Patienten auf. Eine gruppenbezogene Übersicht der Patientenzahlen mit entsprechendem Fibroestadium und der übrigen Baseline Fibrosewerte wird in Tabelle 5 dargestellt. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant (p-Werte zwischen 0,45 und 0,97).

Tab. 5: Weiterführung der Baseline-Charakteristika und Heterogenitätstestung für Baseline Fibroseparameter der untersuchten Kohorten. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten, die dem Kriterium entsprechen, mit dem prozentualen Anteil an der Gruppe. Kontinuierliche Variablen sind als Median und Interquartilsabstand (IQR) des 1. bis 3. Quartils und auf die erste Nachkommastelle gerundet dargestellt. Die Heterogenitätstestung erfolgte mittels Mann-Whitney Test bzw. Chi-Quadrat-Test für dichotome Variablen.

Baseline Fibrosewerte	Gesamt- gruppe N = 118	HCV- Monoinfizierte N = 57	HCV/HIV- Koinfizierte N = 61	p-Wert
APRI; Median (IQR)	0,6 (0,4 - 1,2)	0,7 (0,4 - 1,2)	0,6 (0,5 - 1,2)	0,87
<u>Ergebnisse der TE (FibroScan®); Median (IQR)</u>				
Baseline TE (kPa)	8,7 (6,1 - 14)	8,9 (6,3 - 14)	8,7 (6,1 - 14,2)	0,45
Baseline CAP (dB/m)	237 (198,3 - 279,8)	235 (201 - 282)	241 (189 - 274)	0,97
<u>Fibroestadium (auf Grundlage der TE)</u>				
F0-1 (≤ 7 kPa); N (%)	48 (41)	24 (42)	24 (39)	0,76
F2 (7,1 - 12,4 kPa); N (%)	37 (31)	17 (30)	20 (33)	0,73
F3-4 ($\geq 12,5$ kPa); N (%)	33 (28)	16 (28)	17 (28)	0,98

3.2 Therapieregime

Alle inkludierten Patienten erhielten ein DAA-basiertes Therapieregime mit oder ohne Ribavirin für acht bis maximal 48 Wochen. Die meisten Patienten beider Gruppen (62/118) erhielten die Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni), gefolgt von einer Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir (19/118). Diese Kombination wurde häufiger in der HCV/HIV koinfizierten Kohorte verordnet (bei 13 gegenüber sechs Patienten), während mehr Monoinfizierte mit der Kombination Dasabuvir plus Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir behandelt wurden (13 gegenüber fünf Patienten). Eine Monotherapie mit Sofosbuvir erhielten sieben koinfizierte und ein monoinfizierter Patient. Die Kombinationen Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir (Viekirax) und Grazoprevir/Elbasvir (Zepatier) kamen ausschließlich bei koinfizierten Patienten (entsprechend drei und vier Patienten) zur Anwendung. Die verschiedenen verwendeten Regime, sowie entsprechende Patientenzahlen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tab. 6: Übersicht der gewählten DAA-Therapieregime (+/- Ribavirin) bei HCV-monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten. Dargestellt sind die Patientenzahlen mit der entsprechenden Therapie und prozentualen Anteil der entsprechenden Gruppe.

DAA-Regime (+/- Ribavirin)	Gesamtgruppe N = 118	HCV-Monoinfizierte N = 57	HCV/HIV-Koinfizierte N = 61
Sofosbuvir; N (%)	8 (7)	1 (2)	7 (11)
Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni); N (%)	62 (53)	34 (60)	28 (46)
Sofosbuvir plus Daclatasvir; N (%)	19 (16)	6 (11)	13 (21)
Sofosbuvir plus Simeprevir; N (%)	4 (3)	3 (5)	1 (2)
Exvira (Dasabuvir) plus Viekirax (Paritaprevir/Ombitasvir/ Ritonavir); N (%)	18 (15)	13 (23)	5 (8)
Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir (Viekirax); N (%)	3 (3)	0	3 (5)
Grazoprevir/Elbasvir (Zepatier); N (%)	4 (3)	0	4 (7)

3.3 Sustained virologic response (SVR)

Von den 118 inkludierten Patienten erreichten 111 Patienten (94 %) nach erfolgter Therapie einen SVR. Abbildung 2 zeigt die prozentualen Anteile der monoinfizierten und koinfizierten Patienten mit SVR.

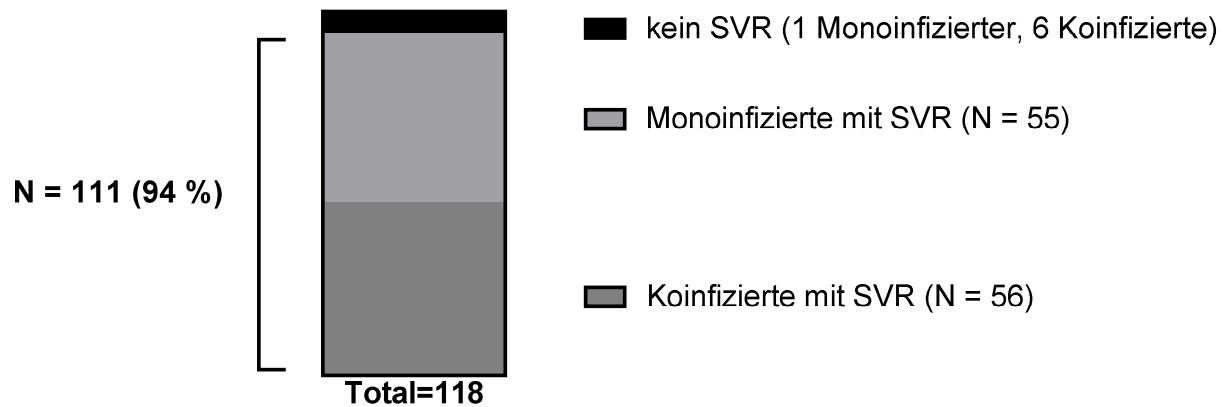


Abb. 2: Prozentuale Anteile der monoinfizierten und koinfizierten Patienten mit einem sustained virologic response (SVR) im Rahmen der DAA-basierten Therapie. In der Legende sind die jeweiligen Patientenzahlen ohne (schwarz) und mit (Graustufen) einem SVR wiedergegeben.

3.4 Veränderung von Lebersteifigkeit und APRI im Rahmen der Therapie

Eine deutliche Leberfibrose ($F \geq 2$) lag vor Therapiebeginn bei 63 (57 %) Patienten vor, die einen SVR erreichten (31 Monoinfizierte, 32 Koinfizierte). Die Lebersteifigkeit ging nach Erreichen eines SVR von median 8,7 kPa vor Therapie auf 5,8 kPa zurück. Diese Veränderung entspricht ausgedrückt als Reduktion des medianen TE-Wertes (Δ TE) einem Rückgang um -2,9 kPa ($p < 0,0001$). Der mediane APRI sank dabei von 0,64 auf 0,26 um -0,38 ($p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten mit APRI > 1 (Zirrhose) sank nach Erreichen eines SVR von 35 % (39/111) auf 5 % (5/111). Ein APRI $> 0,5$ (signifikante Fibrose) wiesen nach einem SVR noch 12 % (13/111) von zuvor 33 % (37/111) vor Therapie auf. Die Veränderungen der Lebersteifigkeit nach DAA-assoziiertem SVR, gemessen mittels TE und APRI sind in Abbildung 3 dargestellt.

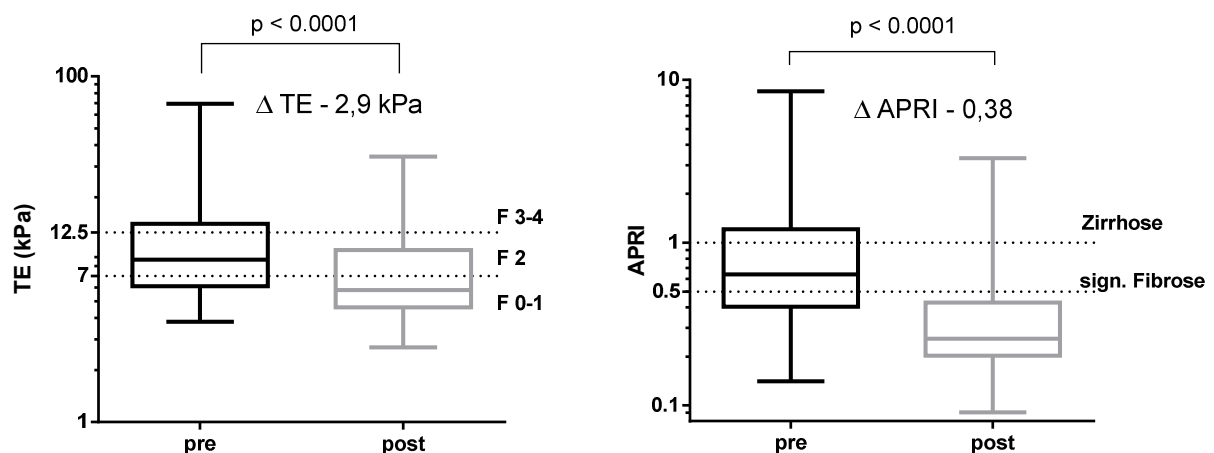


Abb. 3: Veränderung der Lebersteifigkeit, gemessen mittels TE (links) und des APRI (rechts) vor und nach DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion und HCV/HIV-Koinfektion (N = 111). Die Boxen entsprechen dem Median (Mittellinie) mit 25 % und 75 % Perzentil (untere und obere Linie). Die Veränderung des Medians (Δ TE links und Δ APRI rechts) ist separat angegeben. Die als Strichlinie eingezeichneten Grenzwerte entsprechen links den festgelegten Fibrosestadien (F0-1: $\leq 7,0$ kPa; F2: 7,1-12,4 kPa; F3-4: $\geq 12,5$ kPa) und rechts den etablierten Grenzwerten des APRI als Prädiktor für signifikante Fibrose ($> 0,5$) und Zirrhose (> 1). Die vertikalen Antennen geben minimale und maximale Werte an. Die Berechnung des Signifikanzniveaus für die Veränderungen erfolgte auf Grundlage eines zweiseitigen t-Tests für abhängige Stichproben.

3.5 Erreichen einer signifikanten Fibroseregression

3.5.1 Signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit in der transienten Elastographie

Eine signifikante Fibroseregression (Reduktion des TE-Wertes um $\geq 30\%$) konnte nach erfolgter Therapie bei insgesamt 44/111 (40 %) Patienten mit SVR beobachtet werden. Unter den Patienten mit ausgeprägter Leberfibrose ($F \geq 2$) vor Beginn der Therapie war dies bei 36/63 (57 %) der Fall. Aus der Gruppe ohne oder mit milder Leberfibrose (F0-1) wiesen nur 8/48 (17 %) Patienten eine signifikante Regression auf. Aus den Gruppen mit mittelgradiger Fibrose (F2) und schwerer Fibrose oder Zirrhose (F3-4) waren es entsprechend 17/32 (53 %) und 19/31 (61 %) Patienten. Eine grafische Darstellung von signifikanten und nicht signifikanten Veränderungen der TE-Werte findet sich in Abbildung 4.

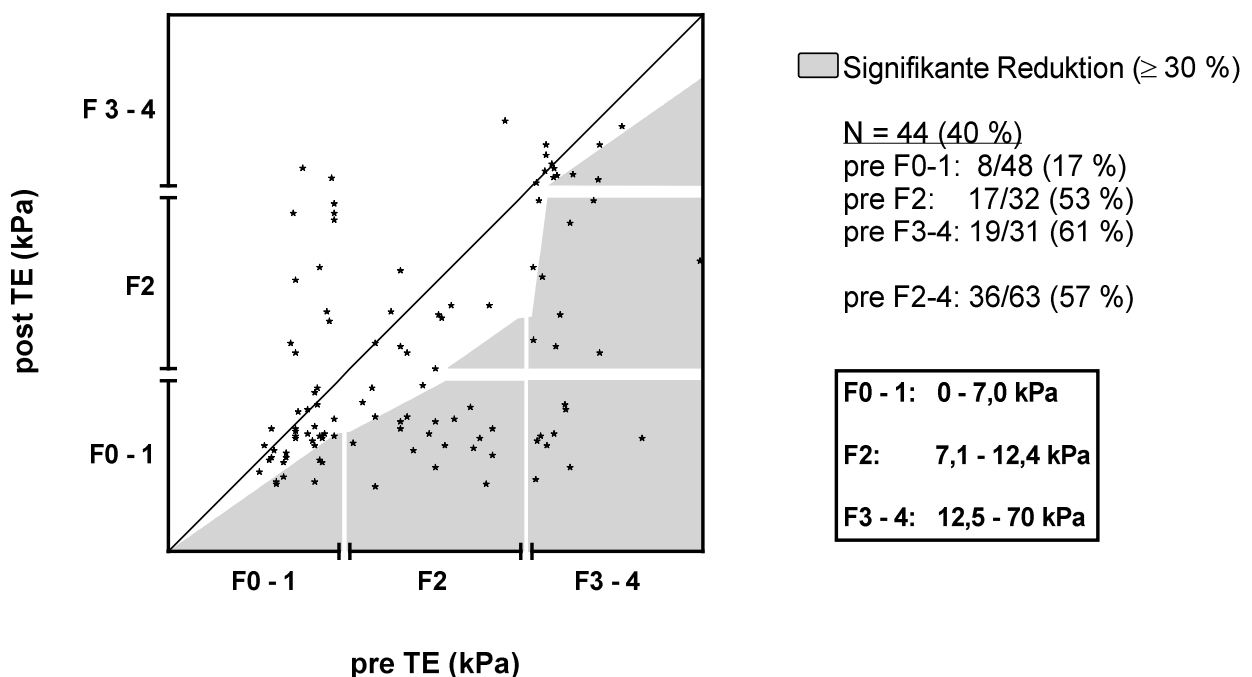


Abb. 4: Veränderung der Lebersteifigkeit, gemessen mittels transienter Elastographie (TE) vor (X-Achse) und nach (Y-Achse) DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion und HCV/HIV-Koinfektion (N = 111). Segmentierte Darstellung nach den festgelegten Fibrotestadien (F0-1: $\leq 7,0$ kPa; F2: 7,1 - 12,4 kPa; F3-4: $\geq 12,5$ kPa). Der grau hinterlegte Bereich markiert die signifikanten Fibroseregressionen (Reduktion des TE-Wertes $\geq 30\%$). Die Diagonale trennt die Kohorte in Patienten mit Regression (unterhalb) und Progression (oberhalb) der Lebersteifigkeit. In der Legende sind die Patientenzahlen mit signifikanter Reduktion des TE-Wertes, abhängig vom Fibrotestadium, vor Therapiebeginn dargestellt.

3.5.2 Signifikante Reduktion des APRI

Eine signifikante Reduktion des APRI ($\geq 30\%$ Reduktion) nach Erreichen eines SVR im Vergleich zum APRI vor Therapiebeginn erfolgte bei 84/111 (76 %) Patienten. Von Patienten mit bereits niedrigem APRI vor Therapiebeginn ($\leq 0,5$), entsprechend keiner oder geringer Leberfibrose, gelang bei 17/35 (49 %) dennoch eine signifikante Reduktion des APRI. Der Anteil der Patienten mit signifikanter Reduktion war in den Gruppen mit signifikanter Fibrose (APRI 0,51 bis 1) und Zirrhose (APRI > 1) mit entsprechend 32/37 (86 %) und 35/39 (90 %) deutlich höher. Bezogen auf das Fibrotestadium, welches mittels transientser Elastographie bestimmt wurde, ergab sich eine signifikante Reduktion des APRI unter Patienten mit $F \geq 2$ in 51/63 (81 %) Fällen und in 24/31 (77 %) Fällen mit $F \geq 3$ vor Therapiebeginn. In Abbildung 5 sind die signifikanten und nicht signifikanten Veränderungen des APRI im Rahmen der Therapie dargestellt.

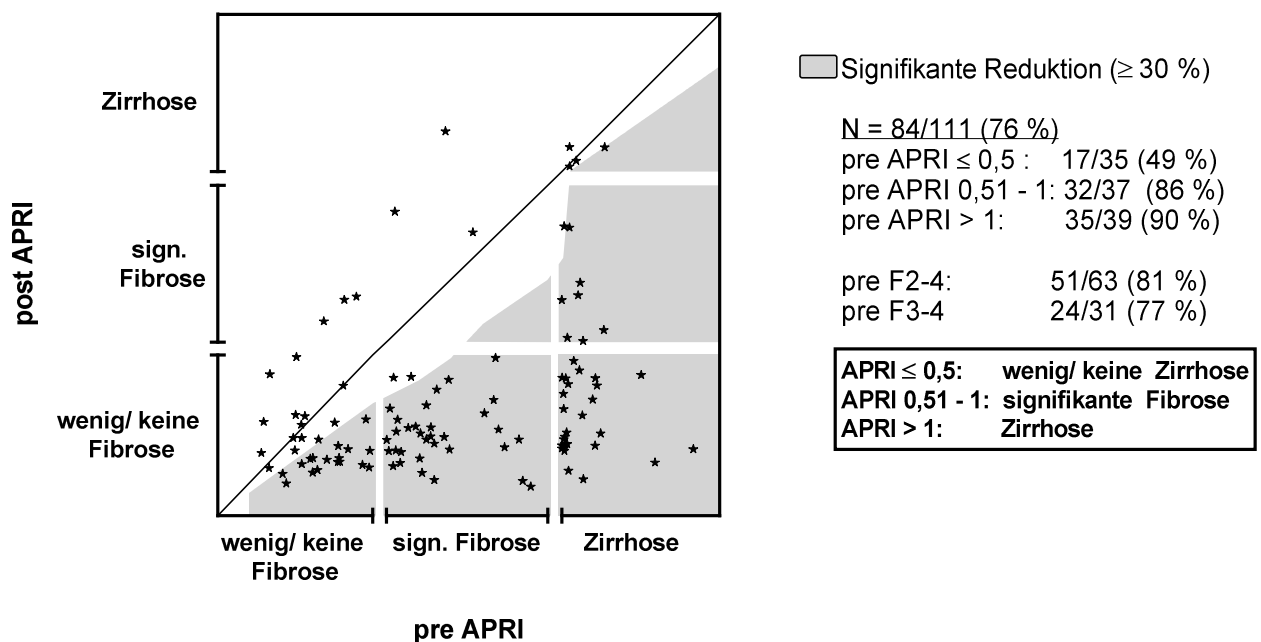


Abb. 5: Veränderung des APRI vor (X-Achse) und nach (Y-Achse) DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion und HCV/HIV-Koinfektion (N = 111). Segmentierte Darstellung nach den etablierten Grenzwerten des APRI als Prädiktor für signifikante Fibrose ($> 0,5$) und Zirrhose (> 1). Der grau hinterlegte Bereich markiert die signifikanten Regressionen (Reduktion des APRI $\geq 30\%$). Die Diagonale trennt die Kohorte in Patienten mit Regression (unterhalb) und Progression (oberhalb) im APRI. In der Legende sind die Patientenzahlen mit signifikanter Reduktion des APRI abhängig vom vor Therapie bestehenden APRI (bzw. Fibrotestadium ≥ 2 und ≥ 3) dargestellt.

3.6 Veränderung des Fibrosestadiums

Eine Fibroseregession zeichnete sich durch eine Herabstufung des Fibrosestadiums bei insgesamt 40/111 (36 %) Patienten ab. Bei 19/31 (61 %) Patienten war eine Herabstufung von F3-4 auf $F \leq 2$ möglich. Dies entspricht bezogen auf die Gesamtgruppe einer Reduktion um 14 % der Fälle mit schwerer Fibrose oder Zirrhose (siehe Abbildung 6). Eine Herabstufung von F2 auf F0-1 erfolgte bei 21/32 (66 %) der Patienten. Tabelle 7 gibt die Veränderungen der Fibrosestadien wieder. Das Fibrosestadium blieb bei insgesamt 58/111 (52 %) Patienten bzw. 22/63 (35 %) Patienten mit $F \geq 2$ unverändert. Bei 12/48 (25 %) Patienten zeichnete sich trotz erfolgreicher antiviraler Therapie eine Höherstufung von F0-1 auf F2 (10 Patienten) oder F3-4 (zwei Patienten) ab. In einem Fall erfolgte die Höherstufung von F2 auf eine F3-4 Fibrose/Zirrhose.

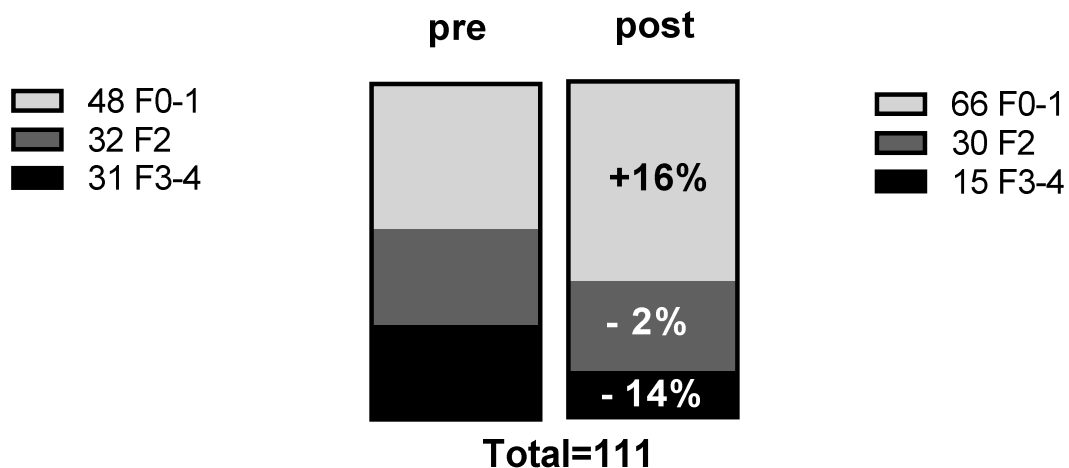


Abb. 6: Prozentuale Veränderung der Fibrosestadien nach DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion (N = 55) und HCV/HIV-Koinfektion (N = 56). Dargestellt sind die prozentualen Anteile der Patientengruppe mit F0-1 (hellgrau), F2 (dunkelgrau) und F3-4 Fibrosestadium (schwarz) an der Gesamtgruppe. Die seitlichen Legenden geben die Patientenanzahlen mit dem entsprechenden Fibrosegrad wieder.

Tab. 7: Veränderung der Fibrosestadien nach Erreichen eines SVR im Rahmen der DAA-Therapie bei HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten (N = 111). Dargestellt sind jeweils die Patientenanzahlen mit dem entsprechenden Fibrosestadium (F0-1: $\leq 7,0$ kPa; F2: 7,1 - 12,4 kPa; F3-4: $\geq 12,5$ kPa) vor Therapiebeginn und nach Erreichen eines SVR. Eine zusätzliche Unterteilung in monoinfizierte und koinfizierte Patienten ist in Klammern gegeben. Die grau hinterlegten Felder zeigen an, dass bei diesen Patienten innerhalb der Observationsperiode keine Veränderung des Fibrosestadiums stattgefunden hat.

Fibrosestadium vor Therapiebeginn	Fibrosestadium nach Erreichen SVR N (Monoinfizierte / Koinfizierte)		
	F0-1	F2	F3-4
F0-1 (N = 24 / 24)	36 (13 / 23)	10 (9 / 1)	2 (2 / 0)
F2 (N = 15 / 17)	21 (11 / 10)	10 (3 / 7)	1 (1 / 0)
F3-4 (N = 16 / 15)	9 (8 / 1)	10 (6 / 4)	12 (2 / 10)

3.7 Vergleich zwischen der HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Kohorte

3.7.1 Sustained virologic response

In beiden Gruppen zeigten hohe SVR-Raten ein gutes Ansprechen auf die DAA-basierte antivirale Therapie an. Die Rate der monoinfizierten Patienten lag mit 96 % (55/57) im Vergleich zu der Gruppe der HCV/HIV-Koinfizierten, worin 92 % (56/61) einen SVR erreichten, etwas höher. Der Unterschied zwischen den SVR-Raten beider Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,28$). Eine grafische Darstellung findet sich in Abbildung 2 (S. 35).

3.7.2 Veränderung der Lebersteifigkeit in der transienten Elastographie

Der mediane TE-Wert sank nach Erreichen eines SVR in der monoinfizierten Gruppe um -3,1 kPa (von 8,9 auf 5,8 kPa), während die Veränderung bei den koinfizierten Patienten mit -2,45 kPa (von 8,3 auf 5,9) geringer ausfiel. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,41$). Nach Bereinigung der analysierten Gruppen von Patienten ohne relevante Fibrose (F0-1) vor Therapiebeginn ergab sich mit -7,4 kPa (von 13 auf 5,6 kPa) Reduktion des medianen TE-Wertes in der monoinfizierten Gruppe gegenüber -2,05 kPa (von 10,8 auf 8,75 kPa) im koinfizierten Kollektiv ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Die Veränderung des TE-Wertes vor und nach Bereinigung des Kollektivs ist in Abbildung 7 gruppenabhängig dargestellt.

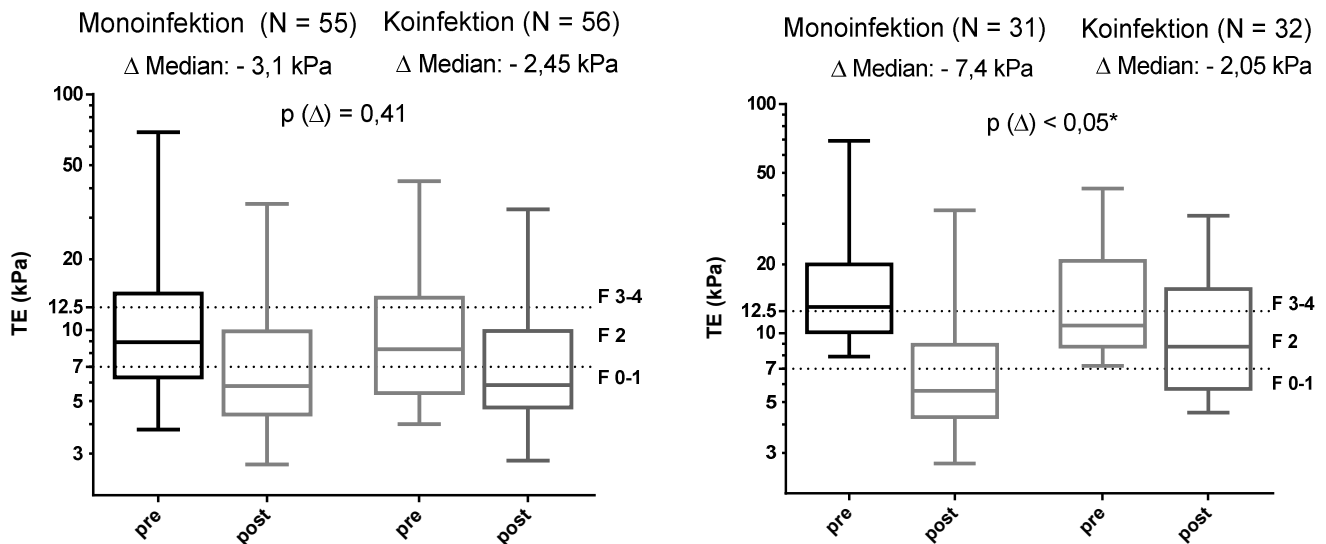


Abb. 7: Veränderung der Lebersteifigkeit, gemessen mittels TE (kPa) vor und nach DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion (N = 55) und HCV/HIV-Koinfektion (N = 56) vor (links) und nach (rechts) Bereinigung für Patienten mit $F \geq 2$ vor Beginn der Therapie. Die Boxen entsprechen dem Median (Mittellinie) mit 25 und 75 % Perzentilen (obere und untere Linie). Die Veränderung des medianen TE-Wertes (Δ Median) ist jeweils gruppenabhängig angegeben. Die als Strichlinie eingezeichneten Grenzwerte entsprechen den festgelegten Fibrotestadien (F0-1: $\leq 7,0$ kPa; F2: 7,1 - 12,4 kPa; F3-4: $\geq 12,5$ kPa). Die vertikalen Antennen geben minimale und maximale Werte an. Die Berechnung des Signifikanzniveaus für Unterschiede in der Reduktion des TE-Wertes (Δ kPa) zwischen den Gruppen (p [Δ]) erfolgte mittels nonparametrischem Mann-Whitney-Test.

3.7.3 Veränderung des APRI

Der mediane APRI sank nach einem SVR von 0,66 auf 0,24 (Δ Median -0,42) bei mono-infizierten und von 0,62 auf 0,29 (Δ Median -0,33) bei koinfizierten Patienten. Nach Bereinigung der analysierten Gruppen von Patienten ohne deutliche Fibrose (F0-1) vor Therapiebeginn zeigte sich in der monoinfizierten Gruppe mit einer Reduktion des medianen APRI von 1,12 auf 0,25 (Δ Median -0,87) gegenüber der koinfizierten Gruppe mit einer Reduktion von 1,11 auf 0,41 (Δ Median -0,7) eine größere Reduktion. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,68$) und blieb dies auch nach Bereinigung des Kollektivs von Patienten ohne deutliche Fibrose (F0-1) vor Therapiebeginn ($p = 0,22$). Die Veränderung des APRI vor und nach Bereinigung des Kollektivs ist in Abbildung 8 gruppenabhängig dargestellt.

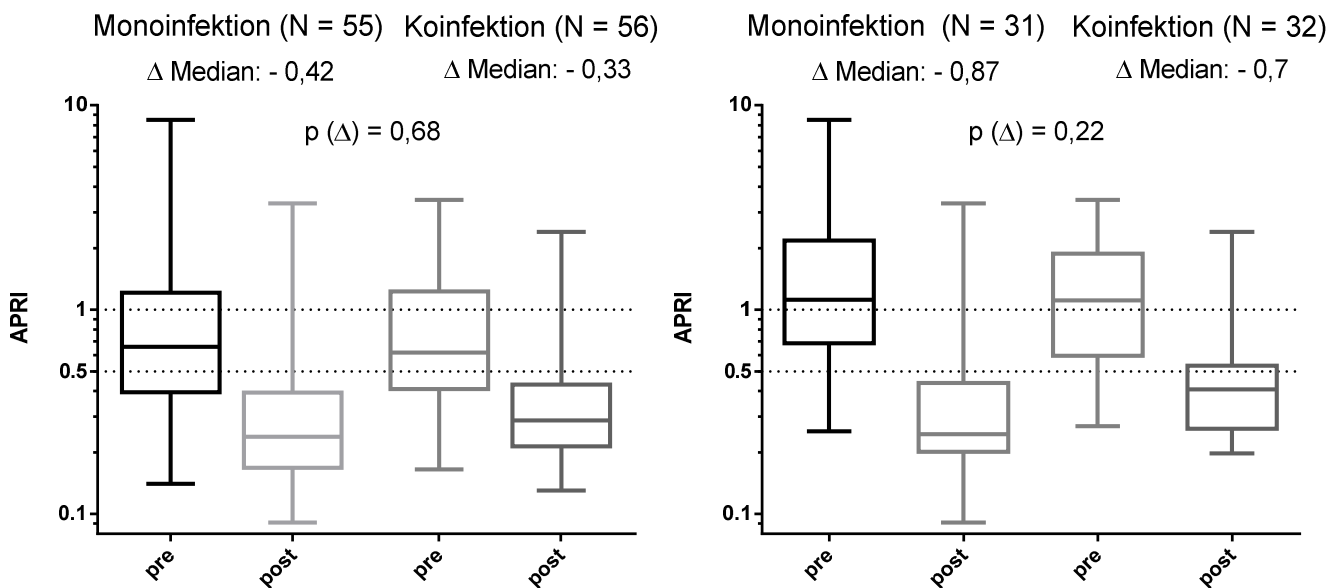


Abb. 8: Veränderung des APRI vor und nach DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion (N = 55) und HCV/HIV-Koinfektion (N = 56). Die Boxen entsprechen dem Median (Mittellinie) mit 25 und 75 % Perzentilen (obere und untere Linie). Die als Strichlinie eingezeichneten Grenzwerte entsprechen den etablierten Grenzwerten des APRI als Prädiktor für signifikante Fibrose (> 0,5) und Zirrhose (> 1). Die vertikalen Antennen geben minimale und maximale Werte an. Die Berechnung des Signifikanzniveaus für Unterschiede in der Reduktion des APRI (Δ) erfolgte mittels nonparametrischem Mann-Whitney-Test.

3.7.4 Erreichen einer signifikanten Regression der Lebersteifigkeit

Ein signifikanter Rückgang der Lebersteifigkeit (≥ 30 % Reduktion des TE-Wertes) konnte bei 26/55 (47 %) HCV monoinfizierten Patienten nach Erreichen eines SVR nachgewiesen werden. Unter HCV/HIV koinfizierten Patienten lag der Anteil mit 18/56 (32 %) deutlich niedriger ($p = 0,1$). Nach Bereinigung der untersuchten Gruppe von Patienten ohne deutliche Fibrose (F0-1) vor Therapiebeginn wurde dieser Unterschied noch größer, da 23/31 (77 %) der Monoinfizierten mit $F \geq 2$ eine signifikante Fibroseregession aufwiesen gegenüber 13/32 (41 %) der koinfizierten Patienten mit $F \geq 2$ ($p = 0,04$). Wenn nur die Patientengruppe mit ausgeprägter Fibrose oder Zirrhose ($F \geq 3$) analysiert wurde, war auch in dieser Gruppe der Anteil der Patienten, die eine signifikante Fibroseregession aufwiesen, in der monoinfizierten Kohorte mit 14/16 (88 %) gegenüber 5/15 (33 %) bei den Koinfizierten signifikant höher ($p = 0,02$). In Abbildung 9 sind die prozentualen und absoluten Anteile der monoinfizierten und koinfizierten Patienten mit signifikanter Reduktion des TE-Wertes grafisch dargestellt.

A Alle inkludierten Patienten

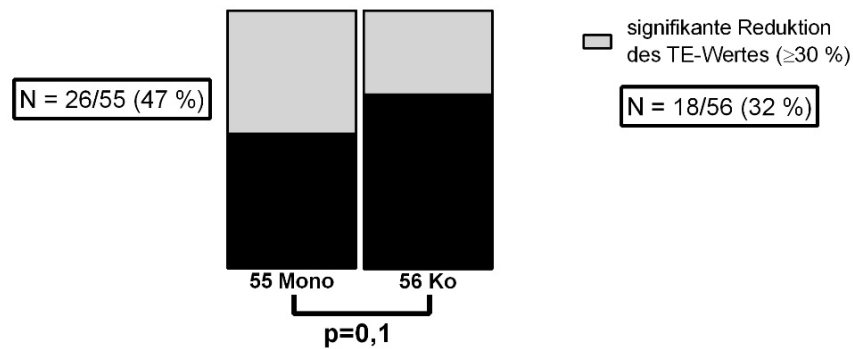
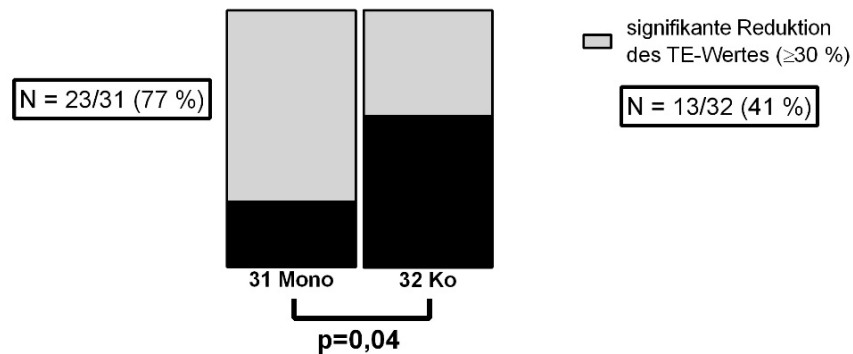
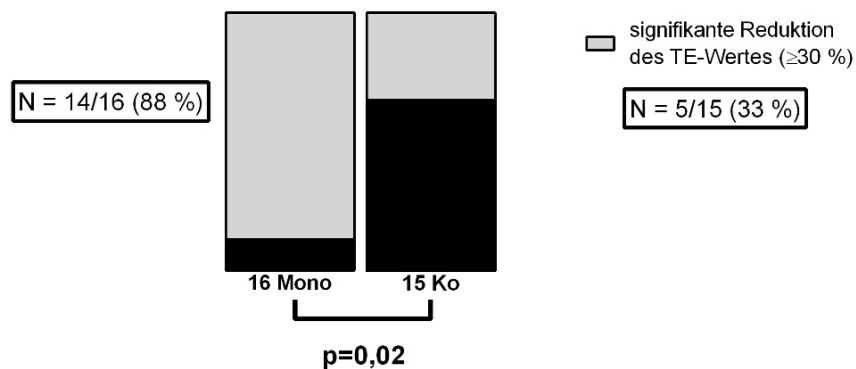
B Patienten mit $F \geq 2$ C Patienten mit $F \geq 3$ 

Abb. 9: Anteile der Patienten mit signifikanter Reduktion des TE-Wertes nach Erreichen eines SVR unter HCV monoinfizierten (links) und HCV/HIV koinfizierten Patienten (rechts) unterteilt in alle inkludierten Patienten (A), Patienten mit deutlicher Fibrose ($F \geq 2$) vor Therapiebeginn (B) und Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose ($F \geq 3$) vor Therapiebeginn (C). Die Patientenzahlen und zugehörigen prozentualen Anteile sind jeweils in den Legenden wiedergegeben. Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

3.7.5 Erreichen einer signifikanten Reduktion des APRI

Eine signifikante Reduktion des APRI ($\geq 30\%$) fand nach Erreichen eines SVR bei 41/55 (75 %) monoinfizierten und 43/56 (77 %) koinfizierten Patienten statt. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,78$). Nach Bereinigung von Patienten ohne deutliche Leberfibrose (F0-1) vor Therapiebeginn erhöhte sich der Anteil auf 26/31 (84 %) der monoinfizierten Patienten gegenüber 25/32 (78 %) der HCV/HIV koinfizierten, die eine signifikante Reduktion des APRI erreichten ($p = 0,56$). Für die Gruppe mit bereits schwerer Leberfibrose oder Zirrhose ($F \geq 3$) waren es 12/16 (75%) Monoinfizierte und 12/15 (80 %) Koinfizierte ($p = 0,74$). In Abbildung 10 sind die prozentualen und absoluten Anteile der monoinfizierten und koinfizierten Patienten mit signifikanter Reduktion des APRI grafisch dargestellt. Zusammenfassend fanden sich bezüglich signifikanter Reduktionen des APRI keine signifikanten Unterschiede zwischen HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten.

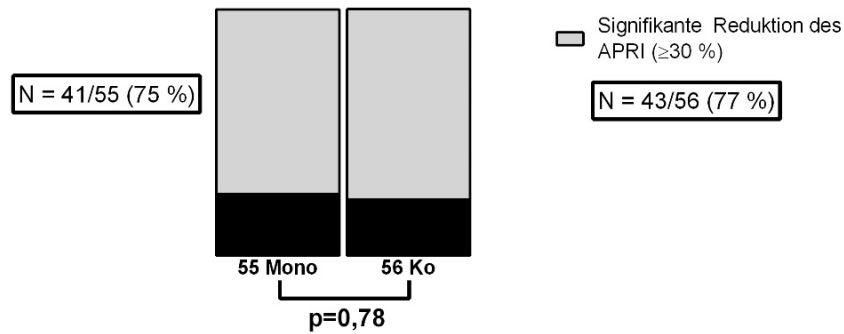
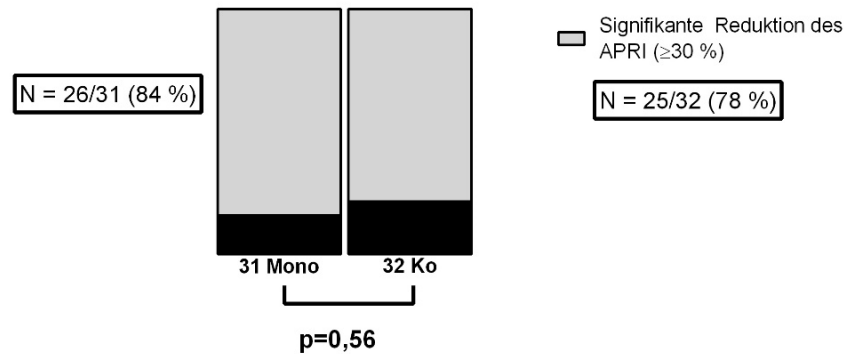
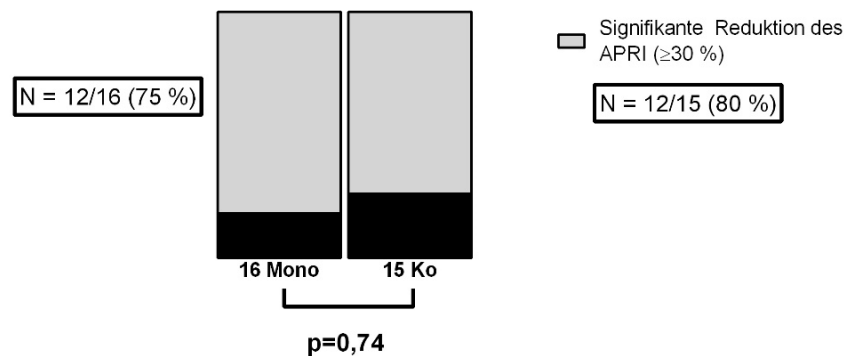
A Alle inkludierten Patienten**B Patienten mit $F \geq 2$** **C Patienten mit $F \geq 3$** 

Abb. 10: Anteile der Patienten mit signifikanter Reduktion des APRI nach Erreichen eines SVR unter HCV monoinfizierten (links) und HCV/HIV koinfizierten Patienten (rechts) unterteilt in alle inkludierten Patienten (A), Patienten mit deutlicher Fibrose ($F \geq 2$) vor Therapiebeginn (B) und Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose ($F \geq 3$) vor Therapiebeginn (C). Die Patientenzahlen und zugehörigen prozentualen Anteile sind jeweils in den Legenden wiedergegeben. Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

3.7.6 Veränderung des Fibrosestadiums

Eine Herabstufung des Fibrosestadiums erfolgte nach Erreichen eines SVR bei 25/55 (45 %) monoinfizierten und 15/56 (27 %) koinfizierten Patienten. Die Anzahl der Patienten, bei denen eine Herabstufung stattfand, war damit in der monoinfizierten Gruppe signifikant höher ($p < 0,05$). Von Patienten mit deutlicher Fibrose ($F \geq 2$) vor Therapiebeginn war bei 25/31 (81 %) Monoinfizierten eine Herabstufung des Fibrosestadiums zu verzeichnen. Diese Anzahl war signifikant höher als in der koinfizierten Kohorte, wo die Anzahl mit 15/32 (47 %) niedriger war ($p < 0,05$). Von den Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose ($F \geq 3$) wiesen insgesamt 19 Patienten nach einem SVR ein niedrigeres Fibrosestadium auf. Dies betraf 14/16 (88 %) monoinfizierte und 5/15 (33 %) koinfizierte Patienten. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant ($p < 0,005$). Keine Veränderung des Fibrosestadiums ergab sich bei 18/55 (33 %) monoinfizierten und 40/56 (71 %) koinfizierten Patienten ($p < 0,005$) bzw. 5/31 (16 %) monoinfizierten und 17/32 (53 %) koinfizierten Patienten mit $F \geq 2$ ($p < 0,005$). Eine Höherstufung des Fibrosestadiums trotz SVR erfolgte bei 12/55 (22 %) monoinfizierten und 1/56 (2 %) koinfizierten Patienten ($p < 0,005$). Eine gruppenabhängige Übersicht der Patientenzahlen mit entsprechenden Veränderungen der Fibrosestadien nach Erreichen eines SVR ist in Tabelle 8 gegeben. Eine detailliertere Darstellung der einzelnen Veränderungen findet sich zusätzlich in Tabelle 7 unter Punkt 3.6.

Tab. 8: Veränderung des Fibrosestadiums nach Erreichen eines SVR im Rahmen der DAA-Therapie bei HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten. Dargestellt sind jeweils die Patientenanzahlen, bei denen eine Herabstufung, Höherstufung oder keine Veränderung der Fibrosestadien ($F_{0-1}: \leq 7,0$ kPa; $F_2: 7,1 - 12,4$ kPa; $F_{3-4}: \geq 12,5$ kPa) erfolgte. Unterschiede zwischen mono und koinfizierten Patienten wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz getestet.

Veränderung des Fibrosestadiums Anzahl N (%)	HCV- Monoinfizierte	HCV/HIV- Koinfizierte	p-Wert
Herabstufung	25 / 55 (45)	15 / 56 (27)	$< 0,05^*$
Herabstufung von $F \geq 2$	25 / 31 (81)	15 / 32 (47)	$< 0,05^*$
Herabstufung von $F \geq 3$	14 / 16 (88)	5 / 15 (33)	$< 0,005^*$
Keine Veränderung	18 / 55 (33)	40 / 56 (71)	$< 0,005^*$
Keine Veränderung bei $F \geq 2$	5 / 31 (16)	17 / 32 (53)	$< 0,005^*$
Höherstufung	12 / 55 (22)	1 / 56 (2)	$< 0,005^*$

3.8 Prädiktive Faktoren für eine signifikante Fibroseregression

Zur Untersuchung der Assoziation zwischen einer HIV-Koinfektion und dem Erreichen der primären Endpunkte wurde ein hierarchisches Regressionsmodell mit univariaten und multivariaten Analysen unter Berücksichtigung weiterer möglicher Einflussgrößen (Alter, Geschlecht, Therapiedauer, anti-HCV Vortherapie, HCV-Genotyp 1 und die Laborwerte Serumbilirubinspiegel, Thrombozytenanzahl, AST, ALT und GGT) entwickelt. Alle Werte wurden als Odds Ratio (OR) mit den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen angegeben.

3.8.1 Prädiktive Faktoren für eine signifikante Regression der Lebersteifigkeit

Unter Berücksichtigung aller inkludierten Patienten zeigten sich schwache positive Assoziationen zwischen den Laborparametern AST und ALT und dem Erreichen einer signifikanten Reduktion des TE-Wertes nach SVR in der univariaten Analyse (OR 1,012; $p < 0,05$ für AST und OR 1,008, $p < 0,05$ für ALT). Diese schwache Assoziation war in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant. Die Thrombozytenzahl war in der univariaten (OR 0,993; $p < 0,05$) wie in der multivariaten Analyse (OR 0,992; $p < 0,05$) negativ mit dem Erreichen des primären Endziels assoziiert. Dieser Einfluss war mit Odds Ratios knapp unter 1 jedoch sehr schwach. Weiterhin konnte eine bereits erfolgte Vortherapie in der multivariaten Analyse als stark negativer Prädiktor für das Erreichen des primären Endziels ausgemacht werden (OR 0,354; $p < 0,05$). Als positiver Prädiktor stellte sich in der univariaten Analyse eine Genotyp 1-Infektion heraus (OR 3,942; $p < 0,05$). Diese Assoziation war in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant.

Eine HCV/HIV-Koinfektion war in der uni- und multivariaten Analyse negativ mit dem primären Endpunkt assoziiert (OR 0,528 bzw. 0,379). Diese Assoziation war jedoch für die Gesamtgruppe knapp nicht signifikant ($p = 0,105$ bzw. 0,059). Nach Bereinigung der Analyse von Patienten ohne deutliche Fibrose vor Therapiebeginn (F0-1) zeigte sich eine noch stärkere negative Assoziation einer bestehenden HIV-Koinfektion mit dem Erreichen des primären Endziels in der univariaten (OR 0,238; $p < 0,05$) und multivariaten (OR 0,131; $p < 0,05$) Analyse. Die negative Assoziation mit einer erfolgten Vortherapie blieb auch im bereinigten Datensatz bestehen (OR 0,184; $p < 0,05$). Die Länge der Behandlung war in der bereinigten Analyse ebenfalls leicht negativ mit dem Erreichen des primären Endpunkts assoziiert (OR 1,117; $p < 0,05$). Ein Einfluss von Geschlecht

oder Alter konnte nicht nachgewiesen werden. Die Assoziation mit der Thrombozytenzahl, AST und ALT war in der bereinigten Analyse nicht mehr signifikant. Alle Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analysen sind in Tabelle 9 für die Gesamtgruppe und in Tabelle 10 für alle Patienten mit $F \geq 2$ vor Therapiebeginn zusammengefasst.

Tab. 9: Uni- und multivariate Analyse für den Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion und anderer Gruppencharakteristika auf den primären Endpunkt (≥ 30 % Reduktion des TE-Wertes in kPa). Die berechneten Assoziationen werden als Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen (auf die 2. Stelle gerundet) dargestellt.

N = 111	Univariate		Multivariate	
	Odds Ratio (95 % KI)	p-Wert	Odds Ratio (95 % KI)	p-Wert
HCV/HIV-Koinfektion	0,528 (0,24 – 1,14)	0,105	0,379 (0,12 – 1,04)	0,059
Alter	1,007 (0,98 – 1,04)	0,691	1,016 (0,98 – 1,06)	0,436
Männliches Geschlecht	0,944 (0,41 – 2,18)	0,893	0,985 (0,35 – 2,78)	0,978
Genotyp 1	3,942* (1,07 – 14,54)	< 0,05	3,487 (0,71 – 17,08)	0,123
Therapiedauer	1,023 (0,98 – 1,01)	0,334	1,049 (0,99 – 1,11)	0,092
Vorththerapiert	0,638 (0,29 – 1,4)	0,263	0,354* (0,14 – 0,92)	< 0,05
Bilirubin	0,800 (0,39 – 1,64)	0,544	0,594 (0,25 – 1,44)	0,249
Thrombozyten	0,993* (0,99 – 0,99)	< 0,05	0,992* (0,99 – 1,0)	< 0,05
AST	1,012* (1,0 – 1,0)	< 0,05	0,996 (0,98 – 1,01)	0,704
ALT	1,008* (1,0 – 1,02)	< 0,05	1,008 (1,0 – 1,02)	0,196
GGT	1,003 (1,0 – 1,01)	0,076	1,001 (1,0 – 1,01)	0,441

Tab. 10: Uni- und multivariate Analyse für den Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion und anderer Gruppencharakteristika auf den primären Endpunkt (≥ 30 % Reduktion des TE-Wertes in kPa) bereinigt für Patienten mit Fibrosestadium $F \geq 2$ vor Therapiebeginn (N = 63). Die berechneten Assoziationen werden als Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen (auf die 2. Stelle gerundet) dargestellt.

N = 63	Univariate		Multivariate	
	Odds Ratio (95 % KI)	p-Wert	Odds Ratio (95 % KI)	p-Wert
HCV/HIV- Koinfektion	0,238* (0,08 – 0,69)	< 0,05	0,131* (0,03 – 0,63)	< 0,05
Alter	1,005 (0,96 – 1,05)	0,804	1,019 (0,95 – 1,09)	0,571
Männliches Geschlecht	0,571 (0,18 – 1,79)	0,337	0,463 (0,09 – 2,37)	0,356
Genotyp 1	5,950* (1,13 – 31,47)	< 0,05	3,530 (0,27 – 46,27)	0,337
Therapiedauer	1,018 (0,95 – 1,09)	0,592	1,117* (1,01 – 1,23)	< 0,05
Vortherapiert	0,525 (0,19 – 1,45)	0,214	0,184* (0,04 – 0,84)	< 0,05
Bilirubin	0,399 (0,13 – 1,26)	0,116	0,238 (0,04 – 1,44)	0,118
Thrombozyten	0,999 (0,99 – 1,01)	0,869	0,989 (0,98 – 1,0)	0,095
AST	1,004 (0,99 – 1,01)	0,465	0,973 (0,95 – 1,0)	0,062
ALT	1,005 (1 – 1,01)	0,215	1,017 (1,0 – 1,01)	0,081
GGT	1,004 (1 – 1,01)	0,160	1,005 (1,0 – 1,01)	0,206

3.8.2 Prädiktive Faktoren für eine signifikante Reduktion des APRI

Analog zur Analyse für das Erreichen einer signifikanten Reduktion des TE-Wertes zeigte sich in der univariaten Analyse eine schwache negative Assoziation zwischen dem Erreichen einer signifikanten Reduktion des APRI und der Thrombozytenzahl (OR 0,991; $p < 0,05$), sowie schwach positive Assoziationen mit den Laborparametern AST (OR 1,083; $p < 0,005$) und ALT (OR 1,043; $p < 0,005$). In der multivariaten Analyse war keine der analysierten Faktoren signifikant mit dem weiteren primären Endziel assoziiert.

Die Bereinigung für Patienten mit $F \geq 2$ vor Therapiebeginn führte zu einer signifikanten Assoziation des Bilirubinspiegels in der univariaten Analyse (OR 0,371; $p < 0,05$). Die zuvor beschriebene schwache Assoziation mit der Thrombozytenzahl war in der bereinigten Analyse nicht mehr signifikant. Die schwach positiven Assoziationen zwischen AST, ALT und dem Erreichen des weiteren primären Endziels blieben bestehen. In der multivariaten Analyse war keine der getesteten Faktoren, inklusive einer HIV-Koinfektion, signifikant mit dem weiteren primären Endziel assoziiert. Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse sind in Tabelle 11 für alle inkludierten Patienten und in Tabelle 12 für das bereinigte Kollektiv ($F \geq 2$) zusammengefasst.

Tab. 11: Uni- und multivariate Analyse für den Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion und anderer Gruppencharakteristika auf den Erreichen einer ≥ 30 % Reduktion des APRI-Wertes. Die berechneten Assoziationen werden als Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen (auf die 2. Stelle gerundet) dargestellt.

N = 111	Univariate		Multivariate	
	Odds Ratio (95 % KI)	p-Wert	Odds Ratio (95 % KI)	p-Wert
HCV/HIV- Koinfektion	1,129 (0,47 – 2,69)	0,783	2,504 (0,67 – 9,37)	0,172
Alter	0,996 (0,96 – 1,03)	0,831	1,005 (0,96 – 1,06)	0,846
Männliches Geschlecht	0,826 (0,31 – 2,2)	0,702	0,221 (0,05 – 1,08)	0,061
Genotyp 1	0,575 (0,15 – 2,16)	0,413	0,437 (0,08 – 2,55)	0,358
Therapiedauer	1,025 (0,96 – 1,09)	0,427	1,016 (0,94 – 1,1)	0,693
Vorththerapiert	1,870 (0,74 – 4,75)	0,188	0,948 (0,28 – 3,25)	0,932
Bilirubin	0,532 (0,26 – 1,08)	0,081	0,383 (0,13 – 1,18)	0,095
Thrombozyten	0,991* (0,99 – 1)	< 0,05	0,993 (0,98 – 1,0)	0,148
AST	1,083* (1,04 – 1,13)	< 0,005	1,050 (1 – 1,11)	0,063
ALT	1,043* (1,02 – 1,07)	< 0,005	1,022 (0,99 – 1,05)	0,140
GGT	1,005 (1 – 1,01)	0,137	0,999 (0,99 – 1,01)	0,654

Tab. 12: Uni- und multivariate Analyse für den Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion und anderer Gruppencharakteristika auf den Erreichen einer ≥ 30 % Reduktion des APRI-Wertes bereinigt für Patienten Fibrosestadium $F \geq 2$ vor Therapiebeginn (N = 63). Die berechneten Assoziationen werden als Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen (auf die 2. Stelle gerundet) dargestellt.

N = 63	Univariate		Multivariate	
	Odds Ratio (95 % KI)	p-Wert	Odds Ratio (95 % KI)	p-Wert
HCV/HIV- Koin- fektion	0,687 (0,19 – 2,45)	0,563	2,927 (0,38 – 22,43)	0,301
Alter	0,991 (0,94 – 1,05)	0,733	0,957 (0,88 – 1,04)	0,298
Männliches Geschlecht	0,438 (0,09 – 2,23)	0,320	0,154 (0,01 – 2,13)	0,163
Genotyp 1	1,257 (0,23 – 6,99)	0,794	3,055 (0,1 – 92,72)	0,521
Therapiedauer	0,988 (0,92 – 1,06)	0,740	1,003 (0,89 – 1,13)	0,967
Vorththerapiert	1,643 (0,44 – 6,16)	0,461	0,977 (0,14 – 6,75)	0,982
Bilirubin	0,371* (0,14 – 0,99)	< 0,05	0,084 (0 – 2,01)	0,126
Thrombozyten	0,994 (0,98 – 1)	0,231	0,980 (0,96 – 1)	0,057
AST	1,071* (1,02 – 1,13)	< 0,05	1,039 (0,98 – 1,01)	0,184
ALT	1,044* (1,01 – 1,08)	< 0,05	1,021 (0,99 – 1,06)	0,264
GGT	1,008 (1 – 1,02)	0,191	0,997 (0,99 – 1,01)	0,584

4. Diskussion

4.1 Beantwortung der Fragestellungen

Wie viele Patienten beider Kohorten erreichen durch eine DAA-basierte Therapie einen SVR?

Die vorliegende Studie konnte die allgemein hohen SVR-Raten bis nahezu 100 % nach DAA-basierter HCV-Therapie bei HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten bestätigen. Im Rahmen der DAA-basierten HCV-Therapie erreichten 55/57 (96 %) der monoinfizierten und 56/61 (92 %) der koinfizierten Patienten einen SVR. Die SVR-Rate lag damit für das Gesamtkollektiv bei 94 % (111/118).

Wie häufig führt dieser SVR zu einer signifikanten Fibroseregression? Lässt sich eine Fibroseregression auch noch bei schwerer Leberfibrose oder bereits manifester Leberzirrhose erreichen?

Es konnte gezeigt werden, dass ein SVR nach DAA-basierter Therapie bei 57 % (36/63) der Patienten mit $F \geq 2$ mit einer signifikanten Regression der Lebersteifigkeit in der transienten Elastographie und bei 81 % (51/63) mit einer signifikanten Reduktion des APRI einhergeht. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Fibroseregression auch bei Patienten mit bereits schwerer Fibrose oder Zirrhose möglich ist. Eine signifikante Regression der Lebersteifigkeit in der TE konnte bei 61 % (19/31) der Patienten mit $F \geq 3$ erzielt werden. Bei 77 % (24/31) der Patienten mit $F \geq 3$ zeigte sich eine signifikante Reduktion des APRI nach Erreichen eines SVR. Die Regression der Lebersteifigkeit führte außerdem bei 36 % (40/111) aller Patienten, 66 % (21/32) der Patienten mit F2 vor Therapiebeginn und 61 % (19/31) der Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose (F3-4) zu einer Herabstufung des Fibrorestadiums.

Weisen koinfizierte und HCV monoinfizierte Patienten Unterschiede in Bezug auf die Fibroseregression auf?

Im direkten Vergleich von HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten zeigte sich bei koinfizierten Patienten in unserer Studie eine geringere mediane Regression der Lebersteifigkeit in der TE (-2,45 vs. -3,1 kPa; $p = 0,41$). Nach Bereinigung des Kollektivs von Patienten ohne signifikante Leberfibrose vor Therapiebeginn (F0-1) vergrößerte sich dieser Unterschied noch deutlich (-2,05 kPa vs. -7,4 kPa) und wurde sta-

tistisch signifikant ($p < 0,05$). Geringe Unterschiede zeichneten sich bei der Veränderung des APRI ab. Der mediane APRI sank in der koinfizierten Gruppe nach Erreichen eines SVR im Vergleich etwas weniger. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Der Anteil der Patienten, die nach DAA-assoziiertem SVR eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit verzeichnen konnten, war in der koinfizierten Gruppe im Vergleich zur monoinfizierten Kohorte niedriger (32 % vs. 47%; $p = 0,1$). Bei Patienten mit $F \geq 2$ vor Therapiebeginn war der Unterschied noch größer und statistisch signifikant (41 % vs. 77 %; $p < 0,05$). Von den koinfizierten Patienten mit $F \geq 3$ vor Therapiebeginn erreichten nur noch 33 % (5/15) eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit, während dies bei 88 % (14/16) der Monoinfizierten der Fall war ($p < 0,05$). In der koinfizierten Gruppe erfolgte zudem bei einem geringeren Anteil Patienten eine Herabstufung des Fibrosestadiums nach Erreichen eines SVR (27 % vs. 45 %; $p < 0,05$ und 47 % vs. 81 %; $p < 0,05$ für Patienten mit $F \geq 2$). Der Anteil Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose vor Therapiebeginn ($F \geq 3$), bei dem eine Herabstufung auf $F \leq 2$ erfolgte, war ebenfalls signifikant niedriger (33 % vs. 88 %; $p < 0,05$). Im Vergleich der beiden Gruppen in Bezug auf signifikante Reduktionen des APRI oder des Anteils an Patienten mit ≥ 30 % Reduktion des APRI zeigten sich weder für alle Patienten, noch für die Subgruppe mit $F \geq 2$ signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend kann in der vorliegenden Studie bei HCV/HIV koinfizierten Patienten ein niedrigerer medianer Rückgang der Lebersteifigkeit, sowie signifikant weniger Patienten mit einer signifikanten Regression der Lebersteifigkeit oder Herabstufung des mittels TE bestimmten Fibrosestadiums nach erfolgreicher DAA-basierter HCV-Therapie belegt werden. Dies suggeriert eine niedrigere Fibroseregression nach DAA-assoziiertem SVR in der koinfizierten Patientengruppe. Interessanterweise zeichneten sich diese Gruppenunterschiede nicht bei der Reduktion des nicht invasiven Fibrosemarkers APRI ab.

Ist eine HCV/HIV-Koinfektion ein negativer Prädiktor für eine signifikante Fibroseregression im Rahmen der DAA-basierten Therapie?

Es konnte gezeigt werden, dass eine HCV/HIV-Koinfektion stark negativ mit dem Erreichen einer signifikanten Reduktion der Lebersteifigkeit nach erfolgreicher DAA-Therapie assoziiert ist. Für das bereinigte Kollektiv mit allen Patienten mit $F \geq 2$ vor Therapiebe-

ginn ergab sich bei koinfizierten Patienten eine deutlich niedrigere Chance (Odds) eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit ($\geq 30\%$ Reduktion des TE-Wertes) zu erreichen als bei Patienten mit HCV-Monoinfektion (univariate OR 0,238; $p < 0,05$ und multivariate OR 0,131; $p < 0,05$). Diese Daten lassen vermuten, dass die gefundenen Unterschiede im Rückgang der Lebersteifigkeit zwischen HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten tatsächlich durch den Koinfektionsstatus bedingt werden. Ein Einfluss einer HIV-Koinfektion auf den Verlauf des nichtinvasiven Fibrosemarkers APRI konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

4.2 Methodik und mögliche Fehlerquellen

4.2.1 Studiendesign

Ein Schwachpunkt der vorliegenden Studie ergibt sich aus dem (hauptsächlich) retrospektiven Charakter der Datenerhebung. Eine Stichprobenverzerrung (selection bias) kann durch die Exklusion von Patienten mit unvollständigen Datensätzen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Es ist z.B. vorstellbar, dass Kontrolltermine von bestimmten Patientengruppen nicht wahrgenommen wurden, die anschließend nicht inkludiert werden konnten. Außerdem führt die retrospektive Datenerhebung zu einer vollständigen Abhängigkeit von einer lückenlosen Dokumentation im elektronischen Krankenhausinformationssystem.

Weiterhin handelt es sich um eine reine Beobachtungsstudie, so dass der Effekt der antiviralen Therapie nicht an einer mit Placebo behandelten Vergleichsgruppe gemessen werden kann. Eine randomisierte und Placebo kontrollierte Studie wäre ethisch allerdings kaum vertretbar und für die Beantwortung der Fragestellungen nicht zwingend erforderlich. Eine Verblindung der Untersucher, die die transiente Elastographie durchführen, gegenüber den Patientendaten und des Vorwertes wäre in einer rein prospektiven Studie möglich gewesen, hätte jedoch wahrscheinlich keinen signifikanten Einfluss auf die Studienergebnisse. Bei der Festlegung des TE-Endergebnisses handelt es sich um einen weitgehend automatisierten Prozess. Das Gerät bildet aus 10 Messungen selbstständig einen Endwert, ohne dass der Untersucher das Endergebnis in eine bestimmte Richtung beeinflussen könnte. Die Reproduzierbarkeit der Messwerte bei der TE wird generell als gut eingeschätzt, auch wenn es sicherlich leichtere Diskrepanzen zwischen unterschiedlichen Bedienern gibt, vor allem wenn diese unerfahren sind

(Perazzo et al., 2016). Eine genaue Festlegung der Anforderung an den Erfahrungsgrad des Untersuchers (z.B. mindestens 100 durchgeführte Fibro Scans) hat in der vorliegenden Studie nicht stattgefunden und stellt eine Limitation für die Validität der gemessenen TE-Werte dar.

4.2.2 Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika

Signifikante Unterschiede zwischen dem HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Kollektiv fanden sich für die Verteilung des männlichen Geschlechts ($p < 0,0001$), des Alters ($p = 0,008$), die Prävalenz von HCV-Genotyp 1 (0,002) und Genotyp 4 (0,001), sowie die Therapiedauer ($< 0,0001$). Von den erhobenen Laborparametern unterschieden sich die untersuchten Gruppen in Bezug auf das AFP ($p = 0,04$) und die aPTT ($p = 0,002$) ebenfalls signifikant. In der durchgeführten Regressionsanalyse konnte kein deutlicher Einfluss des Alters, Geschlechts oder einer Vortherapie auf das Erreichen der primären Endpunkte festgestellt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass die genannten Faktoren das Ergebnis nicht beeinflusst haben. Eine Genotyp 1 HCV-Infektion wurde in der univariaten Analyse sowohl vor Bereinigung (OR 3,942; $p < 0,05$), als auch nach Bereinigung des Kollektivs von Patienten ohne signifikante Fibrose (OR 5,950; $p < 0,05$) als positiver Prädiktor für eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit identifiziert. Da dieser Einfluss in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant war, ist der Zusammenhang vermutlich durch das häufigere Vorkommen dieses Merkmals in der HCV monoinfizierten Gruppe zu erklären. Ein Einfluss der unterschiedlichen Genotyp 4 Prävalenz konnte aufgrund der relativ niedrigen Patientenzahl mit diesem Genotyp (10 Patienten) nicht unabhängig überprüft werden und kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Verteilung der Fibrosestadien vor Therapiebeginn, der mediane TE und CAP-Wert und der Anteil der therapienaiven bzw. vorththerapierten Patienten waren zwischen der mono- und koinfizierten Kohorte ausgeglichen.

4.2.3 Verwendung der transienten Elastographie als Maß für Leberfibrose

Bei der transienten Elastographie (TE) handelt es sich um ein sonographisches Verfahren, bei dem die Ausbreitungsgeschwindigkeit eines interkostal abgegebenen 50 Mhz Impulses im Lebergewebe gemessen wird und daraus der Bindegewebsanteil, beziehungsweise die Steifigkeit des Gewebes in Kilopascal (kPa) errechnet wird. Die Testeigenschaften der TE zur Diagnose einer Leberzirrhose wurden in einer 2008 durchge-

fürten Metastudie mit 50 inkludierten Studien als exzellent eingestuft (Friedrich-Rust et al., 2008). Für ein valides Testergebnis sind 10 wiederholte Messungen mit einer mindestens 60 prozentigen Erfolgsrate erforderlich. Die Verlässlichkeit des Testergebnisses kann anschließend auf Grundlage des Interquartilsabstands (IQR) und des Medians der Messungen in ‚sehr verlässlich‘, ‚verlässlich‘ und ‚kaum verlässlich‘ eingeteilt werden. Hierdurch ist eine korrekte Klassifikation einer Zirrhose in etwa 70 % der Fälle (kaum verlässlich) bis über 90 % der Fälle (sehr verlässlich) möglich (Boursier et al., 2013). Für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$), sowie für die Diskrimination zwischen höhergradigen Fibrosestadien, waren die Testeigenschaften in den inkludierten Arbeiten dieser Metastudie jedoch sehr heterogen und abhängig von der hepatischen Grunderkrankung. Die Autoren schlussfolgern daher, dass die TE allein für die Diagnose einer signifikanten Fibrose nicht ausreicht (Friedrich-Rust et al., 2008). Die aktuelle Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) empfiehlt deshalb die Kombination von TE und Biomarkern wie dem APRI oder FibroTest (errechneter Punktwert aus sechs Laborparametern) zur Verbesserung der Aussagekraft der nicht invasiven Fibrosediagnostik (EASL, 2017). Ein entsprechender Algorithmus wurde bereits von Castera et. al (2010) entwickelt und an die Befunde paralleler Leberbiopsien als Goldstandard korreliert. Eine akkurate Klassifikation als signifikante Fibrose konnte unter Verwendung dieses Algorithmus bei 87,7 % und als Zirrhose bei 95,7 % belegt werden.

Die beschriebene Schwierigkeit die TE Zwischenstadien der Fibrose (F1-3) voneinander zu unterscheiden, zeichnet sich auch in einer fehlenden Definition von einheitlichen validen Grenzwerten ab. Während für die histologische Einstufung des Fibrosegrades in sogenannte METAVIR-Stadien (F0 bis F4) klare Empfehlungen für die Verwendung des Systems nach Desmet & Scheuer formuliert wurden, existieren keine einheitlichen Empfehlungen für korrelierende TE-Grenzwerte. Aus unterschiedlichen Studien geht eine Vielzahl verschiedener Grenzwertempfehlungen hervor, welche stark von der untersuchten Studiengruppe bzw. der Grunderkrankung abhängig sind (Desmet et al., 1994; Schirmacher et al., 2004). Dies beeinträchtigt die Vergleichbarkeit von Patientengruppen mit verschiedenen Grunderkrankungen, sowie die Vergleichbarkeit von verschiedenen Studienergebnissen, da teils sehr unterschiedliche Grenzwerte angewendet werden. Tabelle 13 (siehe Anhang, S. 76) zeigt die Empfehlungen für die jeweiligen Grenzwerte, die aus unterschiedlichen Studien mit HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfi-

zierten Kohorten hervorgingen. Zur Vergleichbarkeit der Fibroseregression in beiden Gruppen wurde sich in der vorliegenden Arbeit für die Verwendung von einheitlichen Grenzwerten für beide Gruppen entschieden. Aufgrund der beschriebenen Variabilität wurden robuste Grenzwerte für die Unterscheidung einer milden oder keiner Fibrose ($\leq 7,0$ kPa), einer ausgeprägten Fibrose ($\geq 7,1$ kPa) und einer schweren Fibrose oder Zirrhose ($\geq 12,5$ kPa) gewählt und bewusst auf eine Unterscheidung zwischen den Fibrorestadien F0 und F1 sowie F3 und F4 verzichtet. Die Patienten wurden unabhängig von ihrem Baseline TE-Wert bzw. Fibrorestadium inkludiert, um auch Veränderungen innerhalb der Gruppe mit F0 und F1 Fibrose darstellen zu können. Bei den Patienten ohne Fibrose oder mit lediglich leichter Fibrose ist naturgemäß ein geringeres Verbesserungspotential zu erwarten. Folglich zeigten sich für einige Fragestellungen statistisch signifikante Ergebnisse erst nach Bereinigung der Analyse von dieser Gruppe. Da jedoch 41 % der inkludierten Patienten einen TE-Wert unter 7,1 hatten (F0-1), führte die Bereinigung zu einer drastischen Verringerung der Kollektivgröße von 111 auf 63 Patienten. Dies schränkt die Aussagekraft der vorliegenden Studie ein und stellt eine wesentliche Limitation dar. Als primärer Endpunkt wurde sich im Gegensatz zu vergleichbaren Studien, die ausschließlich eine Herabstufung des Fibrorestadiums analysieren (z.B. Davidov et al., 2016), aufgrund der oben beschriebenen uneinheitlichen Definitionen der Fibrorestadien für eine Abnahme ≥ 30 % des TE-Wertes entschieden.

Eine weitere Problematik bei der TE besteht in Faktoren, die die technische Möglichkeit einer akkuraten Messung nachteilig beeinflussen können. Dazu gehören Adipositas, ein hoher Anteil von subkutanem Fett im Bereich des Thorax oder perihepatischer Aszites. Eine Kompression der Leber durch einen stark gefüllten Magen oder Schwangerschaft, sowie durch Stauung im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie oder primärem Rechts Herzversagen, können zu einer Überschätzung der Lebersteifigkeit bzw. des Fibrorestades führen. Dies gilt ebenfalls für eine akute alkoholische oder virale Hepatitis, Steatose und intrahepatische Cholestase. Durch die Verwendung von BMI-spezifischen Sonden, sowie durch Anwendung der unter Punkt 4.2.3 genannten Kriterien zum Erreichen von validen Messungen, sollten die Fehlerquellen in der vorliegenden Arbeit jedoch weitgehend minimiert worden sein. Patienten mit sichtbarem Aszites werden in den Ambulanzen grundsätzlich keinem Fibroscan unterzogen. Es muss jedoch eingeräumt werden, dass keine retrospektiv nachvollziehbare Kontrolle für leichten Aszites, Steato-

se oder Vorhandensein einer alkoholischen Hepatitis vorgenommen wurde. Auch fanden die Messungen nicht bei ausschließlich nüchternen Patienten statt, so dass die Befunde theoretisch durch eine unterschiedliche Magenfüllung beeinträchtigt sein könnten. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass die Verwendung der transienten Elastographie bei Patienten, die vor der Untersuchung weniger als drei Stunden nüchtern sind, zu einer Missklassifikation von bis zu 50 % der Patienten führen kann (Kjærgaard et al., 2017).

Als grundsätzliche Kritik zur Verwendung der TE zur Darstellung einer Fibroseregression muss trotz dem oben beschriebenen Diskriminationsvermögen eingeräumt werden, dass noch nicht ausreichend belegt ist, in welchem Maße eine Reduktion der Lebersteifigkeit im Rahmen der DAA-assoziierten Therapie eine reelle Fibroseregression widerspiegelt. Auch andere Veränderungen wie eine Verminderung der Inflammation, des portalen Gefäßtonus oder eine Veränderung der Fettverteilung innerhalb des Leberparenchyms könnten zu einer Reduktion der Lebersteifigkeit führen. In einer aktuellen niederländischen Studie wurde erstmalig bei 10 von 60 Patienten mit reduzierter Lebersteifigkeit in der TE nach DAA-assoziiertem SVR das TE-Ergebnis unmittelbar mit dem Befund einer erneuten Leberhistologie korreliert. Das Ausmaß der Fibroseregression fiel dabei deutlich niedriger aus, als das TE-Ergebnisses erwarten ließe (Pockros et al., 2017). Dies legt die Vermutung nahe, dass neben einem Rückgang der Leberfibrose weitere Faktoren existieren, die im Rahmen einer erfolgreichen HCV-Therapie beeinflusst werden und zu einer Verminderung der gemessenen Lebersteifigkeit führen könnten. Um Veränderungen des TE-Wertes besser interpretieren zu können, bedarf es daher größerer Studien, die diese Veränderungen mit sequenziellen histologischen Befunden korrelieren.

4.2.4 Verwendung des APRI als Fibrosemarker

Der APRI als Fibrosemarker wurde erstmalig durch Wai et al. (2003) beschrieben und konnte mittlerweile in diversen Studien als valider Test bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion, vor allem zum Ausschluss einer signifikanten Fibrose (APRI < 0,5) oder Zirrhose (< 1) bestätigt und etabliert werden (Calès et al., 2005; Castéra et al., 2005; Halfon et al., 2007; Lackner et al., 2005; Shaheen et al., 2007). Shaheen et al. (2008) konnten die Validität im Rahmen einer Meta-Analyse (n = 574) ebenfalls für HCV/HIV

koinfizierte Patienten nachweisen, was die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Patientenpopulation begünstigt. Trotz der nachgewiesenen guten Testeigenschaften des APRI könnte dieser theoretisch für die HCV/HIV koinfizierte Kohorte unabhängig von dem Fibrosegrad der Leber durch eine HIV-assoziierte Trombozytopenie beeinflusst werden, wodurch ein direkter Vergleich zwischen mono- und koinfizierten Patienten erschwert wäre (Cole et al., 1998; Scaradavou, 2002; Shaheen et al., 2008). Da in unserer Studie jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Thrombozytenzahl vor Therapiebeginn bestand, sollte dieser Faktor keinen Einfluss auf den APRI als weiteren primären Endpunkt haben.

4.2.5 Regressionsanalyse und Wahl der einbezogenen Parameter

Um Assoziationen zwischen verschiedenen erfassten Faktoren mit dem Erreichen der primären Endpunkte zu untersuchen, wurde ein univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell verwendet. Der Einfluss der verschiedenen Faktoren wurde anschließend als Odds Ratio (OR) mit entsprechenden Signifikanzniveaus wiedergegeben. Odds Ratios entsprechen einem Quotenverhältnis, also der Chance auf das Erreichen des primären Endziels unter Berücksichtigung der jeweiligen unabhängigen Variablen gegenüber der Chance bei Abwesenheit dieses Faktors. Eine OR von 1 ist neutral und bedeutet entsprechend keinen Einfluss, während Werte > 1 eine relativ höhere Chance und Werte < 1 eine relativ schlechtere Chance auf Erreichen des Endpunktes angeben. Für kontinuierliche Variablen wie die inkludierten Laborparameter ist der Zusammenhang abstrakter, da der Faktor hier nicht an- oder abwesend sein kann. Hier deuten OR > 1 auf einen positiven Einfluss durch tendenziell höhere Werte des Faktors (z.B. hohe Thrombozytenzahl) und OR < 1 auf einen negativen Einfluss von tendenziell höheren Werten des Faktors (z.B. Gesamtbilirubin) auf das primäre Endziel hin. Die Verwendung eines logistischen Regressionsmodells zur Analyse von Assoziationen gegenüber einer Varianzanalyse (z.B. ANOVA) hat den Vorteil, dass gleichzeitig für weitere Merkmale kontrolliert werden kann. Der Effekt für das interessierende Merkmal kann unter Konstanthaltung aller einbezogenen Merkmale untersucht werden (Ceteris-Paribus-Prinzip). Das Regressionsmodell ist dadurch weniger anfällig für Konfundierungseffekte.

Die Auswahl der in das Regressionsmodell einbezogenen Faktoren erfolgte auf Grundlage möglicher direkter und indirekter Kausalzusammenhänge oder signifikanter Unterschiede zwischen den untersuchten Subgruppen (Alter, Geschlecht, Therapiedauer, Prävalenz von Genotyp 1-Infektionen), um mögliche Konfundierungseffekte identifizieren zu können. Gefundene Assoziationen in den univariaten Analysen, die in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant sind, weisen auf einen indirekten Zusammenhang hin, der z.B. über die Gruppenzugehörigkeit erklärbar ist. Dies war für den Faktor Genotyp 1 und Bilirubin der Fall. Die gefundenen Assoziationen zwischen dem Erreichen der primären Endziele und den Laborparametern AST, ALT und der Thrombozytenzahl waren zwar signifikant, jedoch von minimalem Einfluss. Positive Assoziationen mit einer längeren Therapiedauer und negative Assoziationen mit einer bereits erfolgten Vortherapie sind wahrscheinlich auf bestehende Kausalzusammenhänge zurückzuführen.

Als mögliche Prädiktoren für eine signifikante Fibroseregression kommen neben den im Model enthaltenen Variablen weitere Faktoren, wie die Verteilung der Genotypen 2 - 4 und die Dauer der chronischen HCV-Infektion in Betracht. Aufgrund der relativ niedrigen Patientenzahlen mit HCV-Genotyp 2, 3 oder 4-Infektion, wurde für diesen Faktor nicht explizit getestet. Die Dauer der HCV-Infektion (Erstdiagnose bis Therapiebeginn) wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst und kann daher nicht unabhängig als möglicher Prädiktor untersucht werden. Es gibt Hinweise, dass das Zeitintervall zwischen der ersten HCV-Exposition und der Entwicklung einer Leberfibrose und Zirrhose bei HCV/HIV koinfizierten Patienten im Vergleich zu monoinfizierten Patienten deutlich kürzer ist (Soto et al., 1997). Im koinfizierten Kollektiv könnten somit vergleichsweise länger bestehende und damit weniger reversible Fibrose- oder Zirrhosegrade vorgelegen haben. Es kann daher nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass Unterschiede zwischen den Gruppen auf unterschiedlich lange Infektionsdauern zurückzuführen sind. Da die Dauer der HCV-Infektion jedoch selbst bei bekanntem Datum der Erstdiagnose aufgrund des meist asymptomatischen Verlaufs nur schwer valide einschätzbar ist, muss in Frage gestellt werden, ob auf Grundlage des Zeitpunkts der Erstdiagnose überhaupt eine verlässliche Aussage möglich wäre.

Eine weitere Unsicherheit besteht für mögliche Einflüsse der gewählten Therapieregime, die naturgemäß eng mit der Verteilung der HCV-Genotypen korreliert sind. Die am häufigsten verwendeten DAA-Regime Sofosbuvir plus Ledipasvir (Harvoni) und Sofosbuvir

plus Daclatasvir (ohne oder mit Ribavirin) waren unter den Gruppen jedoch relativ gleich verteilt. Reine Genotyp 1-Infektionen wurden in beiden Gruppen hauptsächlich mit der Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni) behandelt. Der relativ höhere Anteil an Patienten mit Genotyp 1 in der monoinfizierten Gruppe führte daher zu relativ mehr Patienten, die diese Kombination erhielten. HCV-Genotypen 2 und 3 wurden mit Sofosbuvir plus Daclatasvir und Ribavirin oder Sofosbuvir-Monotherapie plus Ribavirin behandelt. Aufgrund der höheren Prävalenz von HCV-Genotypen 2 und 3 in der koinfizierten Kohorte kamen diese Kombinationen hier häufiger zum Einsatz. Die DAA-Kombination aus Paritaprevir, Ombitasvir und Ritonavir (Viekirax) wird nur bei HCV-Genotyp 4-Infektionen empfohlen und kam daher ausschließlich in der koinfizierten Patientengruppe zur Anwendung (drei von 10 Patienten mit Genotyp 4). Zwei HIV koinfizierte Patienten mit HCV-Genotyp 4 erhielten die Kombination Grazoprevir und Elbasvir (Zepatier).

4.3 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

4.3.1 SVR

Einen SVR erreichten 94 % des Gesamtkollektivs bzw. 96 % der monoinfizierten und 92 % der koinfizierten Patienten im Rahmen einer DAA-basierten, interferonfreien HCV-Therapie. Angesichts der gemischten Kohorte mit therapienaiven und vortherapierten Patienten, sowie den unterschiedlichen Genotypen und Genotypkombinationen, sind diese Raten vergleichbar mit denen aus vorangegangenen Untersuchungen, in denen die SVR-Raten zwischen 92 % und 99 % lagen (Lawitz et al., 2014; Sulkowski et al., 2014; Afdhal et al., 2014a, 2014b).

4.3.2 Reduktion der Lebersteifigkeit in der transienten Elastographie

Chekuri et al. (2016) verglichen erstmalig den Rückgang der Lebersteifigkeit unter IFN-haltiger (N = 52) und IFN-freier (N = 48) Therapie bei HCV monoinfizierten Patienten. Der mediane Rückgang der Lebersteifigkeit (gemessen mittels TE) in der Gruppe, die ohne Interferon behandelt wurden, lag in dieser Studie zum Zeitpunkt SVR24 bei -2,40 kPa, ohne signifikanten Unterschied zu der Gruppe mit IFN-haltigem Regime (Chekuri et al., 2016). Der mediane Rückgang (Δ TE) in der vorliegenden Studie lag mit -3,1 kPa bzw. -7,4 kPa für die monoinfizierte Patientengruppe mit F \geq 2 höher. Es gilt dabei zu beachten, dass der Zeitpunkt der zweiten Messung der Lebersteifigkeit in unserer Ana-

lyse bis zu 48 Wochen nach Therapieende möglich war. Ein größerer Effekt könnte durch eine über den Zeitpunkt SVR24 hinaus fortlaufende Fibroseregression erklärt werden. In einer anderen, kürzlich veröffentlichten Studie mit 392 monoinfizierten Patienten, die mit DAA-basierten Regimen behandelt wurden, zeigte sich ein mit unseren Ergebnissen vergleichbarer Rückgang der Lebersteifigkeit von median 12,65 kPa auf 8,55 kPa (Δ TE - 4,1) (Bachofner et al., 2017). Der positive Effekt einer DAA-basierten Therapie auf die Regression der Lebersteifigkeit bei HCV monoinfizierten Patienten konnte inzwischen in zahlreichen weiteren Studien belegt werden (Elsharkawy et al., 2017; Knop et al., 2016; Neukam et al., 2017; Sing et al., 2017; Tada et al., 2017; Wang et al., 2010). Für HCV/HIV koinfizierte Patienten konnte im Rahmen der ANRS CO13 HEPAVIH Kohorte unter hauptsächlich pegIFN-basierter Therapie ein Rückgang der Lebersteifigkeit um 30 % und mehr bei insgesamt 51 % (27/53) der Patienten nachgewiesen werden, die einen SVR erreichten. Eine vollständig IFN-freie Therapie erhielten in dieser Studie jedoch lediglich neun von 98 inkludierten Patienten, so dass keine Rückschlüsse auf eine DAA-basierte, IFN-freie Therapie gemacht werden können (Salmon et al., 2015). In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit bei 40 % (44/111) aller inkludierten Patienten mit einem SVR und 53 % (17/32) der Patienten mit SVR und Fibrosegrad $F \geq 2$ vor Therapiebeginn nachgewiesen werden, was in etwa der Rate der ANRS CO13 HEPAVIH Studie entspricht. Unter HCV/HIV koinfizierten Patienten mit $F \geq 2$ lag der Anteil der Patienten mit signifikanter Regression der Lebersteifigkeit mit 41 % (13/32) jedoch deutlich niedriger als in der ANRS CO13 HEPAVIH Kohorte. Die vorliegende Arbeit untersuchte nun erstmalig die Fibroseregression bei HCV/HIV koinfizierten Patienten, die ausschließlich mit DAA-basierten Regimen behandelt wurden.

4.3.3 Reduktion des APRI

Neben einer Regression der Lebersteifigkeit ging ein DAA-assoziiertes SVR allgemein mit einer Reduktion des APRI einher. Bei dem inkludierten Patientenkollektiv aus HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten sank der APRI nach DAA-assoziiertem SVR von median 0,64 auf 0,26, was einer Veränderung (Δ Median) von -0,38 entspricht. In der bereits erwähnten Studie von Bachofner et al. (2017) mit 392 inkludierten monoinfizierten Patienten sank der mediane APRI von 1,1 vor Therapie auf

0,43 nach Erreichen eines SVR (innerhalb eines Zeitfensters von 18 Monaten nach Therapieende). Dies entspricht mit einem Δ Median von -0,67 einer größeren Veränderung des APRI als im vorliegenden Patientenkollektiv, was durch einen höheren medianen APRI vor Therapiebeginn erklärbar ist. Bezogen auf das monoinfizierte Kollektiv, insbesondere mit $F \geq 2$ wurde in unserer Kohorte mit einem Δ Median -0,87 ebenfalls eine größere Reduktion erzielt.

4.3.4 Herabstufung des Fibrosestadiums

Die unter Punkt 4.2.3 beschriebene Handhabung verschiedener TE-Grenzwerte für die Klassifikation der Fibrosestadien, sowie die Zusammenfassung der Stadien 0 bis 1 und 3 bis 4, macht einen validen direkten Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit anderen Studien unmöglich. Ähnlich wie in einer vergleichbaren Arbeit von Davidov et al. (2016) führt eine Reduktion der mittels TE gemessenen Lebersteifigkeit bei einem Großteil der Patienten mit einem SVR nach DAA-Therapie zu einer Herabstufung des Fibrosestadiums.

4.4 Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion auf die Fibroseregession

Eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit trat bei den HCV/HIV koinfizierten Patienten mit $F \geq 2$ mit einem Anteil von 41 % deutlich weniger häufig auf als bei den Monoinfizierten (77 %). Auch im Vergleich zur ANRS CO13 HEPAVIH Studie (51 %), fand eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit deutlich weniger häufig statt. In dieser Studie wurden jedoch 91 % (89/98) der Patienten mit IFN-haltigen Regimen behandelt (Salmon et al., 2015).

Unter HIV koinfizierten Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose ($F \geq 3$) vor Therapiebeginn zeigten ebenfalls deutlich weniger Patienten eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit ($p < 0,05$) oder Herabstufung des Fibrosestadiums ($p < 0,005$). Die durchweg schlechteren Ergebnisse in der koinfizierten Gruppe suggerieren eine geringere Fibroseregession unter DAA-basierter Therapie im Vergleich zu monoinfizierten Patienten. Aus der Subgruppenanalyse für Patienten mit signifikanter Fibrose vor Therapiebeginn ($F \geq 2$) ging eine HCV/HIV-Koinfektion sowohl in der univariaten als in der multivariaten Regressionsanalyse als stark negativer Prädiktor für das Erreichen einer signifikanten Regression der Lebersteifigkeit hervor (OR 0,238 bzw. 0,131; $p < 0,05$).

Andere Komorbiditäten in der HCV/HIV koinfizierten Kohorte, wie z.B. ein häufigeres Vorkommen einer Nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD) oder Nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH), könnten ebenfalls eine Rolle spielen und niedrigere Regressionsraten in dieser Patientengruppe erklären. Höhere Raten an NASH und NAFLD unter HIV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten, die eine HIV-assoziierte oder antiretrovirale Therapie (ART) assoziierte Leberschädigung suggerieren könnten, sind vielfach beschrieben worden (Crum-Cianflone et al., 1999; Ingiliz et al., 2009; Lemoine et al., 2017; Lombardi et al., 2016; Macias et al., 2015, 2017; Morse et al., 2015; Price et al., 2014; Rivero-Juárez et al., 2013; Sebastiani et al., 2015). Eine rezente Übersichtsarbeit kommt jedoch zu dem Schluss, dass sich vor allem durch die bessere Behandelbarkeit von HIV und HCV und die konsekutiv älter werdende Patientenpopulation eine Zunahme von NASH und NAFLD unter HIV-Infizierten und HCV/HIV-Koinfizierten abzeichnet (Rockstroh, 2017). Sie verweist auf die 2014 durchgeführte Multicenter AIDS Cohort Studie (MACS), worin eine HIV-Infektion mit einer niedrigeren Prävalenz einer Fettleber einherging (Price et al., 2014). In der vorliegenden Studie zeigten sich im Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den „controlled attenuation parameter“ (CAP), ein noninvasiver Marker für Lebersteatose, was gegen einen Einfluss auf das Ergebnis spricht.

Alternativ könnte die HIV-Infektion direkten Einfluss auf die Fibroseregression haben. In einer aktuellen amerikanischen Studie mit 402 HIV monoinfizierten und 61 HIV/HBV koinfizierten Patienten konnte gezeigt werden, dass eine antiretrovirale Therapie (ART) auch bei monoinfizierten HIV-Patienten zu einem Rückgang der Lebersteifigkeit und in vielen Fällen zu einer Herabstufung des Fibrosestadiums führt (Vinikoor et al., 2017). Eine schnellere Progression der Leberfibrose bei HCV/HIV koinfizierten Patienten wurde bislang auf eine niedrigere Anzahl an CD4-positiven T-Lymphozyten, die zur Abwehr des HCV eingesetzt werden können, zurückgeführt (Boesecke et al., 2017; Danta et al., 2008; Eyster et al., 1993; Puoti et al., 2001; Rockstroh et al., 1996). Dieser Effekt könnte niedrigere Regressionsraten in der HCV/HIV koinfizierten Gruppe erklären, aber nicht Fibroseregressionen unter ART bei HIV monoinfizierten Patienten. Die widersprüchliche Studienlage macht deutlich, dass weitere Studien benötigt werden, um ein besseres Verständnis der pathologischen Leberveränderungen bei HIV-Infizierten und HCV/HIV-

Koinfizierten zu erlangen und Unterschiede in der Fibroseregression unter Anti-HCV-Therapie erklären zu können.

Die vergleichsweise schlechten Regressionsraten bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion in unserer Studie im Vergleich zu Studien mit IFN-haltigen Regimen könnten weiterhin auf eine Überlegenheit von Kombinationstherapien mit Interferon in dieser Patientengruppe in Bezug auf die Fibroseregression hindeuten. Interessanterweise zeigte sich in einer spanischen Kohorte (GEHEP-002) unter HCV/HIV-Koinfizierten mit SVR retrospektiv zeitgleich mit der Einführung der IFN-freien Regime ein drastischer Anstieg des Anteils von Patienten mit HCC in der untersuchten Gruppe. Die Autoren machen dafür teilweise die breitere Zugänglichkeit der IFN-freien Therapien, auch für Patienten mit bereits fortgeschrittener Erkrankung, verantwortlich, können diesen Effekt jedoch nicht mit Sicherheit belegen (Merchante et al., 2017). Es ist daher nicht auszuschließen, dass IFN-haltige Therapien sich möglicherweise aufgrund eines immunomodulatorischen Effekts in der speziellen Konstellation einer HCV/HIV-Koinfektion unabhängig von dem antiviralen Effekt auf das HCV günstig auf die Fibroseregression auswirken. Eine geringere Fibroseregression unter DAA-Therapie könnte weitreichende Folgen für längerfristige klinische Endpunkte, wie Überlebensraten und Entstehung von HCC, mit sich bringen. Dies sollte daher dringend in größeren Folgestudien untersucht werden. Möglicherweise müssten die aktuellen Empfehlungen der Therapieregime für Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion entsprechend überarbeitet werden.

Interessanterweise zeichnen sich die gefundenen Unterschiede zwischen dem mono- und koinfizierten Kollektiv im Rückgang der Lebersteifigkeit nicht gleichermaßen im Rückgang des APRI ab. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Rückgang des APRI zwischen beiden Gruppen. Ebenso hatte eine HIV-Koinfektion in der Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer $\geq 30\%$ Reduktion des APRI. Es ist daher anzunehmen, dass die nichtinvasiven Fibrosemarker APRI und TE zum Teil unterschiedliche Prozesse abbilden, die bei HIV koinfizierten Patienten während der DAA-basierten HCV-Therapie stattfinden. Inwieweit gefundene Unterschiede in der Regression der Lebersteifigkeit bei HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten auf eine unterschiedliche Fibroseregression zurückzuführen sind, kann mit Sicherheit nur durch parallele histologische Diagnostik vor und nach Erreichen eines

SVR unter DAA-assoziierter Therapie beurteilt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.3, S. 57 ff.).

4.5 Ausblicke

Der langfristige Effekt einer DAA-basierten Therapie auf klinische Endpunkte bleibt drei Jahre nach der breiten Zulassung verschiedener DAAs noch ungeklärt und sollte durch intensives Follow-Up der behandelten Patienten fortlaufend überprüft werden. Auch bleibt unklar, für welchen Zeitraum Patienten mit SVR nach erfolgter DAA-Therapie einem anschließenden Monitoring unterzogen werden sollten.

Erst in den nächsten Jahren wird sich zeigen, welchen Einfluss die neuartigen Therapien auf die Infektionsraten und das Reservoir des HCV haben. Obwohl es erste Hinweise auf einen Rückgang der Inzidenz von akuten HCV-Infektionen gibt, sind Reinfektionen weiterhin möglich und werden insbesondere bei Subgruppen mit andauerndem Risikoverhalten auch weiterhin erwartet (Boerekamps et al., 2017). Eine aktuelle Erhebung im Rahmen der German Hepatitis C Cohort (GECCO) ergab eine Reinfektionsrate von 7,4 % für monoinfizierte und koinfizierte MSM. Durch die bessere Verträglichkeit der DAAs im Vergleich zu IFN-haltigen Therapien und der schnellen Verfügbarkeit für Risikogruppen könnten die Reinfektionsraten in den kommenden Jahren sogar noch weiter steigen (Ingiliz et al., 2017; Midgard et al., 2016). Eine progrediente Verdrängung des HCV setzt daher effektive Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung von Reinfektionen nach erfolgreicher DAA-Therapie voraus. Darüber hinaus ist trotz dem aktuell noch niedrigen Vorkommen von DAA-resistenten HCV-Varianten mit einem zunehmenden Resistenzvorkommen, insbesondere bei Therapieversagen, zu rechnen (Cento et al., 2015; Chen et al., 2016; Esposito et al., 2016; Paolucci et al., 2015).

5. Zusammenfassung

Die neuen direkt antiviral wirksamen Medikamente („direct acting antivirals“, kurz: DAA) zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C-Infektion stellen aufgrund der hohen Ausheilungsraten („sustained virological response“) bis nahezu 100 % und der Vermeidbarkeit von Kombinationen mit dem schlecht verträglichen Interferon eine Revolution in der Therapie des Hepatitis C-Virus (kurz: HCV) dar. Die aus einem „sustained virological response“ (kurz: SVR) resultierenden Effekte auf klinische Endpunkte, wie die Fibroseregression und das Überleben, sind für diese neuartigen Therapien jedoch noch weitgehend unbekannt. Die vorliegende Arbeit untersuchte retrospektiv und prospektiv die im Rahmen einer DAA-basierten Therapie erzielte Fibroseregression bei 57 HCV monoinfizierten Patienten und 61 Patienten, die mit dem Humanen Immunschwächevirus (kurz: HIV) koinfiziert waren, mit Hilfe von nichtinvasiven Fibrosemarkern (transiente Elastographie, kurz: TE, und „Aspartate aminotransferase to platelet ratio index“, kurz: APRI). Einen SVR erreichten nach erfolgter Therapie 111/118 (94 %) Patienten. Der mediane Rückgang der Lebersteifigkeit nach Erreichen eines SVR betrug in der Gesamtgruppe -2,9 kPa ($p < 0,0001$). Der mediane APRI sank um -0,38 ($p < 0,0001$), was zu einer Reduktion der Anzahl Patienten mit APRI $> 0,5$ (signifikante Fibrose) und > 1 (Zirrhose) von jeweils 33 % auf 12 % und 35 % auf 5 % führte. Die Anzahl der Patienten mit SVR und einer signifikanten Regression (≥ 30 %) der Lebersteifigkeit lag bei 44/111 (40 %) und stieg nach Bereinigung der Gruppe von Patienten ohne deutliche Fibrose (F0-1; N = 63) auf 36/63 (57 %). Eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit war ebenfalls bei 19/31 (61 %) Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose ($F \geq 3$) zu verzeichnen. Der Anteil der Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose reduzierte sich dadurch um 14%. Interessanterweise zeigte sich bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion eine niedrigere mediane Abnahme der Lebersteifigkeit im Vergleich zum HCV monoinfizierten Kollektiv (-2,45 kPa vs. -3,1 kPa; $p = 0,41$). Der Anteil der Patienten mit signifikanter Fibrose ($F \geq 2$) vor Therapiebeginn, die nach Erreichen eines SVR eine signifikante Regression der Lebersteifigkeit zeigten, war in dem HCV/HIV-koinfizierten Kollektiv ebenfalls signifikant niedriger [13/32 (41 %) vs. 23/31 (77 %) Patienten; $p < 0,05$]. In der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse für Patienten mit signifikanter Fibrose ging eine bestehende HCV/HIV-Koinfektion als stark negativer Prädiktor für das Erreichen des primären Endziels (≥ 30 % Abnahme des TE-Wertes) hervor (multivariate Odds Ra-

tio 0,131; $p < 0,05$). Für den zweiten nichtinvasiven Fibrosemarker APRI fanden sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem mono- und koinfizierten Kollektiv. Eine HIV-Koinfektion hatte in der Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer signifikanten Reduktion des APRI.

Die Ergebnisse belegen hohe Ausheilungsraten bei chronischen HCV-Infektionen, sowie eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit bei der Mehrzahl der Patienten mit deutlicher Leberfibrose ($F \geq 2$) vor Therapiebeginn. Die geringere Abnahme der Lebersteifigkeit bei HCV/HIV koinfizierten im Vergleich zu HCV monoinfizierten Patienten weist auf eine geringere Fibroseregression in dieser Patientengruppe hin. Die niedrigere Anzahl an Patienten mit signifikanter Reduktion der Lebersteifigkeit im Vergleich zu Vorstudien mit interferonhaltigen Regimen könnte auf eine niedrigere Fibroseregression durch DAA-basierte Regime im Vergleich zu interferonhaltigen Therapieregimen hindeuten. Unklar ist, weshalb eine HIV-Koinfektion in der vorliegenden Studie Einfluss auf die Reduktion der Lebersteifigkeit, nicht aber auf die Veränderung des APRI hatte. Für ein besseres Verständnis der Vorgänge, die bei HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten zu einer Abnahme der Lebersteifigkeit führen, bedarf es weiterer Studien, die TE-Werte unmittelbar mit sequenziellen histologischen Untersuchungen vergleichen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Inzidenz von HCV-Neuinfektionen in der allgemeinen Bevölkerung und weltweite Verteilung. Übernommen vom WHO Global Hepatitis Report 2017, S. 13. Die Daten beziehen sich auf Schätzungen für das Jahr 2015. Gesamtschätzung weltweit 1,75 Millionen Neuinfektionen. _____ 8

Abb. 2: Prozentuale Anteile der monoinfizierten und koinfizierten Patienten mit einem sustained virologic response (SVR) im Rahmen der DAA-basierten Therapie. In der Legende sind die jeweiligen Patientenzahlen ohne (schwarz) und mit (Graustufen) einem SVR wiedergegeben. _____ 35

Abb. 3: Veränderung der Lebersteifigkeit, gemessen mittels TE (links) und des APRI (rechts) vor und nach DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion und HCV/HIV-Koinfektion (N = 111). Die Boxen entsprechen dem Median (Mittellinie) mit 25 % und 75 % Perzentil (untere und obere Linie). Die Veränderung des Medians (Δ TE links und Δ APRI rechts) ist separat angegeben. Die als Strichlinie eingezeichneten Grenzwerte entsprechen links den festgelegten Fibrosestadien (F0-1: $\leq 7,0$ kPa; F2: 7,1-12,4 kPa; F3-4: $\geq 12,5$ kPa) und rechts den etablierten Grenzwerten des APRI als Prädiktor für signifikante Fibrose ($> 0,5$) und Zirrhose (> 1). Die vertikalen Antennen geben minimale und maximale Werte an. Die Berechnung des Signifikanzniveaus für die Veränderungen erfolgte auf Grundlage eines zweiseitigen t-Tests für abhängige Stichproben. _____ 36

Abb. 4: Veränderung der Lebersteifigkeit, gemessen mittels transients Elastographie (TE) vor (X-Achse) und nach (Y-Achse) DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion und HCV/HIV-Koinfektion (N = 111). Segmentierte Darstellung nach den festgelegten Fibrosestadien (F0-1: $\leq 7,0$ kPa; F2: 7,1 - 12,4 kPa; F3-4: $\geq 12,5$ kPa). Der grau hinterlegte Bereich markiert die signifikanten Fibroseregressionen (Reduktion des TE-Wertes ≥ 30 %). Die Diagonale trennt die Kohorte in Patienten mit Regression (unterhalb) und Progression (oberhalb) der Lebersteifigkeit. In der Legende sind die Patientenzahlen mit signifikanter Reduktion des TE-Wertes, abhängig vom Fibrosestadium, vor Therapiebeginn dargestellt. _____ 37

Abb. 6: Prozentuale Veränderung der Fibrosestadien nach DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion (N = 55) und HCV/HIV-Koinfektion (N = 56). Dargestellt sind die prozentualen Anteile der Patientengruppe mit F0-1 (hellgrau), F2 (dunkelgrau) und F3-4 Fibrosestadium (schwarz) an der Gesamtgruppe. Die seitlichen Legenden geben die Patientenanzahlen mit dem entsprechenden Fibrosegrad wieder. 39

Abb. 7: Veränderung der Lebersteifigkeit, gemessen mittels TE (kPa) vor und nach DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion (N = 55) und HCV/HIV-Koinfektion (N = 56) vor (links) und nach (rechts) Bereinigung für Patienten mit F ≥ 2 vor

Beginn der Therapie. Die Boxen entsprechen dem Median (Mittellinie) mit 25 und 75 % Perzentilen (obere und untere Linie). Die Veränderung des medianen TE-Wertes (Δ Median) ist jeweils gruppenabhängig angegeben. Die als Strichlinie eingezeichneten Grenzwerte entsprechen den festgelegten Fibrosestadien (F0-1: $\leq 7,0$ kPa; F2: 7,1 - 12,4 kPa; F3-4: $\geq 12,5$ kPa). Die vertikalen Antennen geben minimale und maximale Werte an. Die Berechnung des Signifikanzniveaus für Unterschiede in der Reduktion des TE-Wertes (Δ kPa) zwischen den Gruppen (p [Δ]) erfolgte mittels nonparametrischem Mann-Whitney-Test. _____ 41

Abb. 8: Veränderung des APRI vor und nach DAA-assoziiertem SVR bei Patienten mit HCV-Monoinfektion (N = 55) und HCV/HIV-Koinfektion (N = 56). Die Boxen entsprechen dem Median (Mittellinie) mit 25 und 75 % Perzentilen (obere und untere Linie). Die als Strichlinie eingezeichneten Grenzwerte entsprechen den etablierten Grenzwerten des APRI als Prädiktor für signifikante Fibrose ($> 0,5$) und Zirrhose (> 1). Die vertikalen Antennen geben minimale und maximale Werte an. Die Berechnung des Signifikanzniveaus für Unterschiede in der Reduktion des APRI (Δ) erfolgte mittels nonparametrischem Mann-Whitney-Test. _____ 42

Abb. 9: Anteile der Patienten mit signifikanter Reduktion des TE-Wertes nach Erreichen eines SVR unter HCV monoinfizierten (links) und HCV/HIV koinfizierten Patienten (rechts) unterteilt in alle inkludierten Patienten (A), Patienten mit deutlicher Fibrose ($F \geq 2$) vor Therapiebeginn (B) und Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose ($F \geq 3$) vor Therapiebeginn (C). Die Patientenzahlen und zugehörigen prozentualen Anteile sind jeweils in den Legenden wiedergegeben. Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. _____ 44

Abb. 10: Anteile der Patienten mit signifikanter Reduktion des APRI nach Erreichen eines SVR unter HCV monoinfizierten (links) und HCV/HIV koinfizierten Patienten (rechts) unterteilt in alle inkludierten Patienten (A), Patienten mit deutlicher Fibrose ($F \geq 2$) vor Therapiebeginn (B) und Patienten mit schwerer Fibrose oder Zirrhose ($F \geq 3$) vor Therapiebeginn (C). Die Patientenzahlen und zugehörigen prozentualen Anteile sind jeweils in den Legenden wiedergegeben. Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. _____ 46

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht der aktuell verfügbaren DAAs (Lange und Sarrazin, 2015; EASL, 2017) _____ 20

Tab. 2: Baseline-Charakteristika und Heterogenitätstestung für Alter und Geschlecht der untersuchten Kohorten. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten, die dem Kriterium männlich entsprechen mit dem prozentualen Anteil an der Gruppe. Die Alterszusammensetzung ist als Median und Interquartilsabstand (IQR) des 1. bis 3. Quartils (auf die erste Nachkommastelle gerundet) dargestellt. Die Heterogenitätstestung erfolgte mittels Mann-Whitney Test bzw. Chi-Quadrat-Test für dichotome Variablen. _____ 30

Tab. 3: Weiterführung der Baseline-Charakteristika und Heterogenitätstestung für klinische Daten (HCV-Genotyp, Vortherapie, Therapiedauer) der untersuchten Kohorten. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten, die dem Kriterium Genotyp 1-4 oder Vortherapie entsprechen, mit dem prozentualen Anteil an der Gruppe. Die Therapiedauer ist als Median und Interquartilsabstand (IQR) des 1. bis 3. Quartils dargestellt. Die Heterogenitätstestung erfolgte mittels Mann-Whitney Test bzw. Chi-Quadrat-Test für dichotome Variablen. _____ 31

Tab. 4: Weiterführung der Baseline-Charakteristika und Heterogenitätstestung für Laborwerte der untersuchten Kohorten. Dargestellt sind Median und Interquartilsabstand (IQR) des 1. bis 3. Quartils (auf die erste Nachkommastelle gerundet) der erhobenen Laborwerte. Die Heterogenitätstestung erfolgte mittels Mann-Whitney Test. _____ 32

Tab. 5: Weiterführung der Baseline-Charakteristika und Heterogenitätstestung für Baseline Fibroseparameter der untersuchten Kohorten. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten, die dem Kriterium entsprechen, mit dem prozentualen Anteil an der Gruppe. Kontinuierliche Variablen sind als Median und Interquartilsabstand (IQR) des 1. bis 3. Quartils und auf die erste Nachkommastelle gerundet dargestellt. Die Heterogenitätstestung erfolgte mittels Mann-Whitney Test bzw. Chi-Quadrat-Test für dichotome Variablen. _____ 33

Tab. 6: Übersicht der gewählten DAA-Therapieregime (+/- Ribavirin) bei HCV-monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten. Dargestellt sind die Patientenzahlen mit der entsprechenden Therapie und prozentualem Anteil der entsprechenden Gruppe. _____ 34

Tab. 7: Veränderung der Fibrosestadien nach Erreichen eines SVR im Rahmen der DAA-Therapie bei HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten (N = 111). Dargestellt sind jeweils die Patientenanzahlen mit dem entsprechenden Fibrosestadium (F0-1: $\leq 7,0$ kPa; F2: 7,1 - 12,4 kPa; F3-4: $\geq 12,5$ kPa) vor Therapiebeginn und nach Erreichen eines SVR. Eine zusätzliche Unterteilung in monoinfizierte und koinfizierte

Patienten ist in Klammern gegeben. Die grau hinterlegten Felder zeigen an, dass bei diesen Patienten innerhalb der Observationsperiode keine Veränderung des Fibrosestadiums stattgefunden hat. _____ 40

Tab. 8: Veränderung des Fibrosestadiums nach Erreichen eines SVR im Rahmen der DAA-Therapie bei HCV monoinfizierten und HCV/HIV koinfizierten Patienten. Dargestellt sind jeweils die Patientenanzahlen, bei denen eine Herabstufung, Höherstufung oder keine Veränderung der Fibrosestadia (F0-1: $\leq 7,0$ kPa; F2: $7,1 - 12,4$ kPa; F3-4: $\geq 12,5$ kPa) erfolgte. Unterschiede zwischen mono und koifizierten Patienten wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz getestet. _____ 47

Tab. 9: Uni- und multivariate Analyse für den Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion und anderer Gruppencharakteristika auf den primären Endpunkt (≥ 30 % Reduktion des TE-Wertes in kPa). Die berechneten Assoziationen werden als Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen (auf die 2. Stelle gerundet) dargestellt. _____ 49

Tab. 10: Uni- und multivariate Analyse für den Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion und anderer Gruppencharakteristika auf den primären Endpunkt (≥ 30 % Reduktion des TE-Wertes in kPa) bereinigt für Patienten mit Fibrosestadium $F \geq 2$ vor Therapiebeginn (N = 63). Die berechneten Assoziationen werden als Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen (auf die 2. Stelle gerundet) dargestellt. _____ 50

Tab. 11: Uni- und multivariate Analyse für den Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion und anderer Gruppencharakteristika auf den Erreichen einer ≥ 30 % Reduktion des APRI-Wertes. Die berechneten Assoziationen werden als Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen (auf die 2. Stelle gerundet) dargestellt. _____ 52

Tab. 12: Uni- und multivariate Analyse für den Einfluss einer HCV/HIV-Koinfektion und anderer Gruppencharakteristika auf den Erreichen einer ≥ 30 % Reduktion des APRI-Wertes bereinigt für Patienten Fibrosestadium $F \geq 2$ vor Therapiebeginn (N = 63). Die berechneten Assoziationen werden als Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen (auf die 2. Stelle gerundet) dargestellt. _____ 53

Tab. 13: Fibrosestadien und empfohlene TE-Grenzwerte (kPa), die aus Studien bei Patientenkollektiven mit chronischer HCV-Infektion^A, HCV/HIV-Koinfektion^B oder gemischten Etiologien^C (inklusive HCV, HBV, Steatohepatitis) unter Verwendung einer Leberbiopsie als Referenztest hervorgingen. _____ 75

8. Anhang

Tab. 13: Fibrosestadien und empfohlene TE-Grenzwerte (kPa), die aus Studien bei Patientenkollektiven mit chronischer HCV-Infektion^A, HCV/HIV-Koinfektion^B oder gemischten Etiologien^C (inklusive HCV, HBV, Steatohepatitis) unter Verwendung einer Leberbiopsie als Referenztest hervorgingen.

Metavir Stadium	F0	F1	F2	F3	F4
Histologie	Keine Fibrose	Portale Faser- vermehrung	Portale Faser- vermehrung mit vereinzelten Septen	Zahlreiche Septen ohne Zirrhose	Zirrhose
Ziol et al. (2005) ^A		< 8,8	≥ 8,8	≥ 9,6	≥ 14,6
Castéra et al. (2005) ^A		< 7,1	≥ 7,1	≥ 9,5	≥ 12,5
Carrión et al. (2006) ^A		< 8,5	≥ 8,5		≥ 12,5
De Ledingham et al. (2006) ^B		< 4,5	≥ 4,5		≥ 11,8
Foucher et al. (2006) ^C		< 7,2	≥ 7,2	≥ 12,5	
Arena et al. (2008) ^A		< 7,8	≥ 7,8		≥ 14,8
Lupsor et al. (2008) ^A	< 4,9	≥ 4,9	≥ 7,4	≥ 9,1	≥ 11,9
Kirk et al. (2009) ^{AB}		< 9,3	≥ 9,3		≥ 12,3
Degos et al. (2010) ^A		< 5,2	≥ 5,2		≥ 12,9
Zarski et al. (2012) ^A		< 5,2	≥ 5,2		≥ 12,9
Tapper et al. (2015) ^A		< 7,3	≥ 7,3	≥ 8,5	≥ 12,5

9. Literaturverzeichnis

Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483–1493

Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated e 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889–1898

Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556–562

Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, Milani S, Lorefice E, Petrarca A, Romanelli RG, Laffi G, Bosch J, Marra F, Pinzani M. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008; 57: 1288–1293

Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, Braun D, Seifert B, Moncsek A, Fehr J, Semela D, Magenta L, Müllhaupt B, Terziroli Beretta-Piccoli B, Mertens JC. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2017; 37: 369–376

Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2011; 9: 509–516

Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V, André P. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol* 2011; 19: 95–103

Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub S-R, Martini S, Morelli C, Donato F, Volpes R, Pageaux GP, Coilly A, Fagiuoli S, Amaddeo G, Perricone G, Vinaixa C, Berlakovich G, Facchetti R, Polak W, Muiesan P, Duvoux C. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016; 65: 524–531

Boerekamps A, van den Berk G, Lauw F, Leyten E, Arends J, Kasteren M, Mark Claassen, Charles Boucher, Bart Rijnders. Substantial decline in acute HCV infections among Dutch HIV+MSM after DAA roll out. In Seattle, Washington: CROI 2017; CROI Foundation/IAS–USA. Verfügbar unter: <http://www.croiconference.org/sessions/substantial-decline-acute-hcv-infections-among-dutch-hivmsm-after-daa-roll-out> (Zugriffsdatum 02.03.2017)

Boesecke C, Ingiliz P, Berger F, Lutz T, Schewe K, Schulze Zur Wiesch J, u. a. Same but different? Risk of DAA therapy failure in real-life HCV/HIV coinfection: The GECCO Cohort. In Seattle, Washington: CROI 2017; CROI Foundation/IAS–USA. Verfügbar unter: <http://www.croiconference.org/sessions/same-same-different-risk-daa-therapy-failure-real-life-hcvhiv-coinfection> (Zugriffsdatum 02.03.2017)

Boesecke C, Wasmuth JC. Hepatitis C. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology* 6th Edition. Köln: Flying Publisher 2015: 53-58

Boesecke C, Wedemeyer H, Rockstroh JK. Diagnosis and treatment of acute hepatitis C virus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26: 995–1010

Bouchardeau F, Cantaloube JF, Chevaliez S, Portal C, Razer A, Lefrère J-J, Pawlotsky JM, De Micco P, Laperche S. Improvement of hepatitis C virus (HCV) genotype determination with the new version of the INNO-LiPA HCV assay. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1140–1145

Boursier J, Zarski J-P, de Ledinghen V, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, Bertrais S, Calès P. Determination of reliability criteria for

liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013; 57: 1182–1191

Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol*. Oktober 2016; 65: 2–21

Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C Virus Infection and the Risk of Coronary Disease. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 225–232

Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3: 3–14

Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, Opolon P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204–2212

Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet M-C, Konaté A, Gallois Y, Ternisien C, Chevailler A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373–1381

Carney K, Dhalla S, Aytaman A, Tenner CT, Francois F. Association of tattooing and hepatitis C virus infection: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2013; 57: 2117–2123

Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2006; 12: 1791–1798

Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010; 52: 191–198

Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest,

APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343–350

Cento V, Chevaliez S, Perno CF. Resistance to direct-acting antiviral agents: clinical utility and significance. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10: 381–389

Chekuri S, Nickerson J, Bichoupan K, Sefcik R, Doobay K, Chang S, DelBello D, Harty A, Dieterich DT, Perumalswami PV, Branch AD. Liver Stiffness Decreases Rapidly in Response to Successful Hepatitis C Treatment and Then Plateaus. *PloS One* 2016; 11: e0159413

Chen Z-W, Li H, Ren H, Hu P. Global prevalence of pre-existing HCV variants resistant to direct-acting antiviral agents (DAAs): mining the GenBank HCV genome data. *Sci Rep* 2016; 6: 20310

Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky J-M. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PloS One* 2009; 4: e8209

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–62

Ciotti M, Marcuccilli F, Guenci T, Babakir-Mina M, Chiodo F, Favarato M, Perno CF. A multicenter evaluation of the Abbott RealTime HCV Genotype II assay. *J Virol Methods* 2010; 167: 205–207

Cole JL, Marzec UM, Gunthel CJ, Karpatkin S, Worford L, Sundell IB, Lennox JL, Nichol JL, Harker LA. Ineffective platelet production in thrombocytopenic human immunodeficiency virus-infected patients. *Blood* 1998; 91: 3239–3246

Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001; 8: 87–95

Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, Kaslow R, Ness P, Alter HJ. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691–1696

Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, Asher D, Campin R, Medina S, Goodman Z, Parker R, Lifson A, Capozza T, Bavaro M, Hale B, Hames C. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 464–473

Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, Bhagani S, Emery VC, Dusheiko GM, Klenerman P. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2008; 197: 1558–1566

Davidov Y, Cohen-Ezra O, Veitsman E, Berdichevsky T, Weiss P, Lihter M, u. a. Regression of Liver Fibrosis assessed by non-invasive methods in Patients with Chronic Hepatitis C who Achieved Sustained Virologic Response after DAAs Treatment. In: AASLD LiverLearning®; 2016. Verfügbar unter: <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2016/thelivermeeting/143719> (Zugriffsdatum 30.03.2017)

de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, Dhumeaux D, Beaugrand M. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175–179

Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010; 53: 1013–1021

Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatol Baltim Md* 1994; 19: 1513–1520

Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N, Siebert U, Moreno C, Hatzakis A, Rosenberg W, Zeuzem S, Mathurin P. HCV burden in Europe:

impact of national treatment practices on future HCV-related morbidity and mortality through a modeling approach. *J Hepatol* 2011; 54: 54

Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md* 1997; 26: 34–38

Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim H-Y, Seeff LB, Szabo G, Wright EC, Sterling RK, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Lok AS, Morishima C, Stoddard AM, Everhart JE. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md* 2011; 54: 396–405

Drexler JF, Corman VM, Müller MA, Lukashev AN, Gmyl A, Coutard B, Adam A, Ritz D, Leijten LM, van Riel D, Kallies R, Klose SM, Gloza-Rausch F, Binger T, Annan A, Adu-Sarkodie Y, Oppong S, Bourgarel M, Rupp D, Hoffmann B, Schlegel M, Kümmerer BM, Krüger DH, Schmidt-Chanasit J, Setién AA, Cottontail VM, Hemachudha T, Wachara-pluesadee S, Osterrieder K, Bartenschlager R, Matthee S, Beer M, Kuiken T, Reusken C, Leroy EM, Ulrich RG, Drosten C. Evidence for Novel Hepaciviruses in Rodents. *PLOS Pathog* 2013; 9: e1003438

Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *J Hepatol* 2014; 61: 3–13

Elsharkawy A, Abdel Alem S, Fouad R, El Raziky M, El Akel W, Abdo M, Tantawi O, AbdAllah M, Bourliere M, Esmat G. Changes in Liver stiffness measurements and Fibrosis scores following Sofosbuvir based treatment regimens without Interferon. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; doi: 10.1111/jgh.13758

Esposito I, Trinks J, Soriano V. Hepatitis C virus resistance to the new direct-acting antivirals. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 1197–1209

European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153-194

Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 602–610

Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. Februar 1997; 112: 463–472

Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975; 292: 767–770

Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Bail BL, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403–408

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–982

Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960–974

Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, Morris MD, Hajarizadeh B, Amin J, Cox AL, Kim AY, McGovern BH, Schinkel J, George J, Shoukry NH, Lauer GM, Maher L, Lloyd AR, Hellard M, Dore GJ, Prins M. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2014; 59: 109–120

Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, Tran A, Botta D, Renou C, Bréchet MC, Degott C, Paradis V. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. März 2007; 46: 395–402

Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 270–286

Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999; 29: 1311–1316

Ingiliz P, Christensen S, Berger F, Kimhofer T, Schewe K, Boesecke C, u. a. HCV reinfection after successful DAA treatment: a GECCO analysis. In Seattle, Washington: CROI 2017; CROI Foundation/IAS–USA. Verfügbar unter: <http://www.croiconference.org/sessions/hcv-reinfection-after-successful-daa-treatment-gecco-analysis> (Zugriffsdatum 02.03.2017)

Ingiliz P, Valantin M-A, Duvivier C, Medja F, Dominguez S, Charlotte F, Tubiana R, Poynard T, Katlama C, Lombès A, Benhamou Y. Liver damage underlying unexplained transaminase elevation in human immunodeficiency virus-1 mono-infected patients on antiretroviral therapy. *Hepatology* 2009; 49: 436–442

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–2416

Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, Higgins Y, Moore RD, Afdhal N, Torbenson M, Sulkowski M, Thomas DL. Assessment of Liver Fibrosis by Transient Elastography in Persons with Hepatitis C Virus Infection or HIV–Hepatitis C Virus Coinfection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009; 48: 963–972

Kjærgaard M, Thiele M, Jansen C, Stæhr Madsen B, Gørtzen J, Strassburg C, Trebicka J, Krag A. High risk of misinterpreting liver and spleen stiffness using 2D shear-wave and transient elastography after a moderate or high calorie meal. *PloS One* 2017; 12: e0173992

Knop V, Hoppe D, Welzel T, Vermehren J, Herrmann E, Vermehren A, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Zeuzem S, Welker MW. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2016; 23: 994–1002

Kupfer B. HCV Virology. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology* 6th Edition. Köln: Flying Publisher 2015: 96-109

Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, Bauer B, Stauber RE. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1376–1382

Lange CM, Jacobson IM, Rice CM, Zeuzem S. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med* 2014; 6: 4–15

Lange C, Sarrazin C. Hepatitis C: New Drugs. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology* 6th Edition. Köln: Flying Publisher 2015: 285-320

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–1887

Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet Lond Engl* 2014; 384: 1756–1765

Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, Wang CH, Chen WJ, Chen CJ. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic

diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012; 206: 469–477

Lemoine M, Assoumou L, Ingiliz P, Girard P-M, de Wit S, Valantin M-A, u. a. Liver steatosis and fibrosis in at-risk European HIV- Monoinfected Patients. In Seattle, Washington: CROI 2017; CROI Foundation/IAS–USA. Verfügbar unter: <http://www.croiconference.org/sessions/liver-steatosis-and-fibrosis-risk-european-hiv-monoinfected-patients> (Zugriffsdatum 01.03.2017)

Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Ghany MG, Morishima C, Goodman ZD. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 138–148

Lombardi R, Sambatakou H, Mariolis I, Cokkinos D, Papatheodoridis GV, Tsochatzis EA. Prevalence and predictors of liver steatosis and fibrosis in unselected patients with HIV mono-infection. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2016; 48: 1471–1477

Lupșor M, Badea R, Ștefănescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, Branda H, Iancu S, Maniu A. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. Juni 2008; 17: 155–163

Macías J, Pineda JA, Real LM. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in HIV Infection. *AIDS Rev* 2017; 19: 35–46

Macias J, Rivero-Juarez A, Neukam K, Tellez F, Merino D, Frias M, Merchante N, Rivero A, Pineda JA, Real LM. Impact of genetic polymorphisms associated with nonalcoholic fatty liver disease on HIV-infected individuals. *AIDS Lond Engl* 2015; 29: 1927–1935

Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or

2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2. August 2014; 384: 414–426

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2001; 358: 958–965

Maruyama S, Koda M, Oyake N, Sato H, Fujii Y, Horie Y, Murawaki Y. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2013; 58: 11–15

McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–1492

Merchante N, Revollo B, Rodríguez-Arrondo F, Merino E, J. Galindo M, Montero M, u. a. Hepatocellular carcinoma after SVR with IFN-free regimens in HCV/HIV coinfection. In Seattle, Washington: CROI 2017; CROI Foundation/IAS–USA. Verfügbar unter: <http://www.croiconference.org/sessions/hepatocellular-carcinoma-after-svr-ifn-free-regimens-hivhcv-coinfection> (Zugriffsdatum 01.03.2017)

Merican I, Sherlock S, McIntyre N, Dusheiko GM. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *Q J Med* 1993; 86: 119–125

Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes: MESSINA ET AL. *Hepatology* 2015; 61: 77–87

Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V, Pineda JA, Macías J, Dalgard O. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016; 65: 33-45

Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatol Baltim Md* 2013; 57: 1333–1342

Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, Proschan M, Thomas F, Gharib AM, Abu-Asab M, Orenstein A, Engle RE, Hu X, Lempicki R, Hadigan C, Kleiner DE, Heller T, Kovacs JA. Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis in HIV-1-Monoinfected Adults With Elevated Aminotransferase Levels on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015; 60: 1569–1578

Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, Ameti DI, Thomson RA, Williams AE, Nass CC, Ownby HE, Schreiber GB, Kong F, Neal KR, Nemo GJ. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatol Baltim Md* 2000; 31: 756–762

Neukam K, Morano-Amado LE, Rivero-Juárez A, Macías J, Granados R, Romero-Palacios A, Márquez M, Merino D, Ortega E, Alados-Arboledas JC, Cucurull J, Omar M, Ryan-Murua P, Pineda JA. Liver stiffness predicts the response to direct-acting antiviral-based therapy against chronic hepatitis C in cirrhotic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2017; 36: 853–861

Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, Ujiie N, Endo C, Matsui A, Okamoto H, Mishiro S. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 744–750

Paolucci S, Fiorina L, Mariani B, Landini V, Gulminetti R, Novati S, Maserati R, Barbarini G, Bruno R, Baldanti F. Development and persistence of DAA resistance associated mutations in patients failing HCV treatment. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2015; 72: 114–118

Pawlotsky J-M. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 127–137

Perazzo H, Fernandes FF, Soares JC, Fittipaldi J, Cardoso SW, Grinsztejn B, Veloso VG. Learning curve and intra/interobserver agreement of transient elastography in chronic hepatitis C patients with or without HIV co-infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 73–82

Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, Santos J, Coll S, Morillas RM, Solà R. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 823–830

Pockros PJ, Crissien-Martinez AM, Frenette C, Skillin C, Bao F, Du E, u. a. Degree of Liver Fibrosis Regression Predicted by Transient Elastography after Cure of Chronic Hepatitis C with Direct Acting Antivirals is Overestimated but Confirmed by Liver Biopsy. In Amsterdam Netherlands: The International Liver Congress EASL 2017. Verfügbar unter: https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2017/04/ebooks/abstract_book/22_saturday/index.html#p=120 (Zugriffsdatum 12.11.2016)

Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 412–418

Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–1206

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet Lond Engl* 1997; 349: 825–832

Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet Lond Engl* 1998; 352: 1426–1432

Price JC, Seaberg EC, Latanich R, Budoff MJ, Kingsley LA, Palella FJ, Witt MD, Post WS, Thio CL. Risk factors for fatty liver in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 695–704

Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, Favret M, Callea F, Gargiulo F, Donato F, Carosi G. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001; 183: 134–137

Rivero-Juárez A, Camacho A, Merchante N, Pérez-Camacho I, Macias J, Ortiz-Garcia C, Cifuentes C, Torre-Cisneros J, Peña J, Pineda JA, Rivero A. Incidence of liver damage of uncertain origin in HIV patients not co-infected with HCV/HBV. *PloS One* 2013; 8: e68953

Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A, Ledergerber B, Lundgren J. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 15. September 2005; 192: 992–1002

Rockstroh JK, Spengler U, Sudhop T, Ewig S, Theisen A, Hammerstein U, Bierhoff E, Fischer HP, Oldenburg J, Brackmann HH, Sauerbruch T. Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C virus-associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2563–2568

Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 437–444

Rockstroh JK. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2017; 14: 47-53

Salmon D, Dabis F, Wittkop L, Esterle L, Sogni P, Trimoulet P, Izopet J, Serfaty L, Paradis V, Spire B, Carrieri P, Katlama C, Valantin MA, Pialoux G, Poizot-Martin I, Marchou B, Garipuy D, Rosenthal E, Bicart-See A, Bouchaud O, Gervais A, Lascoux-Combe C, Goujard C, Lacombe K, Duvivier C, Vittecoq D, Neau D, Morlat P, Bani-Sadr F, Meyer L, Boufassa F, Dominguez S, Autran B, Roque AM, Chas J, Chaix ML, Solas C, Abravanel

F, Fontaine H, Chêne G, Costagliola D, Guiguet M, Piroth L, Simon A, Zucman D, Devoto J, Mialhes P, Billaud E, Aumaître H, Rey D, Segéral O, Couffin-Cadiergues S, Marchand L. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS Lond Engl* 2015; 29: 1821–1830

Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002; 16: 73–76

Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Kompetenznetz Hepatitis (HepNet). Biopsy diagnosis of chronic hepatitis. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 175–185

Sebastiani G, Rollet-Kurhajec KC, Pexos C, Gilmore N, Klein MB. Incidence and predictors of hepatic steatosis and fibrosis by serum biomarkers in a large cohort of human immunodeficiency virus mono-infected patients. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2: ofv015

SeyedAlinaghi S, Jam S, Mehrkhani F, Fattahi F, Sabzvari D, Kourorian Z, Jabbari H, Mohraz M. Hepatitis-C and hepatitis-B co-infections in patients with human immunodeficiency virus in Tehran, Iran. *Acta Med Iran* 2011; 49: 252–257

Shaheen AAM, Myers RP. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fibrosis marker panels in patients with HIV/hepatitis C coinfection. *HIV Clin Trials* 2008; 9: 43–51

Shaheen AAM, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2589–2600

Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013; 369: 1–15

Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Anti-viral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Sys-

tematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc 2017; pii: S1542-35651730532-3.

Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatol Baltim Md 2014; 59: 318–327

Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodríguez M, Sales Gilabert M, González F, Mirón P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. J Hepatol 1997; 26: 1–5

Strassburg CP, Manns MP. Liver transplantation: indications and results. Internist 2009; 50: 550–560

Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014; 370: 211–221

Swain MG, Lai M-Y, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, Abergel A, Pessôa MG, Lin A, Tietz A, Connell EV, Diago M. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology 2010; 139: 1593–1601

Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Kataoka S, Hashinokuchi S. Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. J Gastroenterol Hepatol 2017; doi: 10.1111/jgh.13788

Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc 2015; 13: 27–36

Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48: 418–431

Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010; 52: 1497–1505

Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463–1466

Valli MB, Crema A, Lanzilli G, Serafino A, Bertolini L, Ravagnan G, Ponzetto A, Menzo S, Clementi M, Carloni G. Molecular and cellular determinants of cell-to-cell transmission of HCV in vitro. *J Med Virol* 2007; 79: 1491–1499

Valli MB, Serafino A, Crema A, Bertolini L, Manzin A, Lanzilli G, Bosman C, Iacovacci S, Giunta S, Ponzetto A, Clementi M, Carloni G. Transmission in vitro of hepatitis C virus from persistently infected human B-cells to hepatoma cells by cell-to-cell contact. *J Med Virol* 2006; 78: 192–201

van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584–2593

van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Dufour J-F, Zeuzem S, Hansen BE, Janssen HL. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA* 2014; 312: 1927–1928

Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 677–684

Vinikoor MJ, Sinkala E, Chilengi R, Mulenga L, Chi BH, Zyambo Z, Hoffmann CJ, Saag MS, Davies MA, Egger M, Wandeler G. Impact of antiretroviral therapy on liver fibrosis among HIV-infected adults with and without HBV coinfection in Zambia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2017; 64: 1343-1349

Vogel M, Deterding K, Wiegand J, Grüner NH, Baumgarten A, Jung MC, Manns MP, Wedemeyer H, Rockstroh JK. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009; 49: 317–319

Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Baltim Md* 2003; 38: 518–526

Wang J-H, Changchien C-S, Hung C-H, Tung W-C, Kee K-M, Chen C-H, Hu TH, Lee CM, Lu SN. Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: Longitudinal study using FibroScan: LS decrease after HCV antiviral therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 964–969

WHO. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML, D'Amico E, Cambiè G, Vecchi L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet Lond Engl* 1995; 345: 289–291

Zarski J-P, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani E-S, Asselah T, Boisson RC, Bosson JL, Guyader D, Renversez JC, Bronowicki JP, Gelineau MC, Tran A, Trocme C, De Ledinghen V, Lasnier E, Poujol-Robert A, Ziegler F, Bourliere M, Voitot H, Larrey D, Rosenthal-Allier MA, Fouchard Hubert I, Bailly F, Vaubourdolle M. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2012; 56: 55–62

Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md* 2005; 41: 48–54

11. Danksagung

Ich danke von Herzen Herrn Prof. Jürgen Rockstroh für die Überlassung dieses Themas, der freundlichen und förderlichen Begleitung bei der Planung und Durchführung der Arbeit, sowie der konstruktiven Kritik bei der schriftlichen Ausarbeitung. In den genannten Punkten danke ich ebenfalls herzlich Herrn Dr. med. Christoph Boesecke, der mir allzeit beratend zur Seite stand. Für die organisatorische Unterstützung, insbesondere bei der Datenerfassung und die freundliche Zusammenarbeit danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der immunologischen Ambulanz, sowie Frau Kristin Gehrmann aus der gastroenterologischen Ambulanz. Meiner Schwester Lydia danke ich für die ausgezeichnete Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Zuletzt möchte ich mich bei meiner Frau Pia bedanken, die nicht nur auf große Teile der ohnehin schon spärlichen gemeinsamen Zeit verzichten musste, sondern mir auch noch jederzeit tatkräftig unterstützend zur Seite stand.

11. Veröffentlichungen

- 2012 Poster
Trained Immunity
Conference Nijmegen
(Co-Autor) ***Cholera toxin subunit B studied beyond its adjuvant activity.*** de Jonge MI, Ferwerda G, el Moussaoui HM, Diavapoulos D, Malin J, van Opzeeland F, van Selm S, Netea MG, Hermans PWM
- 2013 Artikel
(Co-Autor) ***Turning Defense into Offense: Defensin Mimetics as Novel Antibiotics Targeting Lipid II.*** Varney KM, Bonvin AMJJ, Pazgier M, Malin J, Yu W, et al. (2013). PLoS Pathog: 10: e1004611. doi: 10.1371/journal.ppat.1004611
- 2016 Kapitel
(Erstautor) ***Longitudinal fluctuations of common antimicrobial resistance genes in the gut microbiomes of healthy Dutch individuals.*** Malin J, von Wintersdorff CJH, Penders J, Savelkoul PHM, Wolffs PF. In: Metagenomic insights into the reservoirs and dissemination auf antibiotic resistance; Brunssum 2016:83-96. ISBN: 978-94-6295-539-4
- 2017 Poster
CROI 2017
(Co-Autor) ***Increased rates of HBV seroconversion under long-term HBV active therapy in HBV/HIV.*** Boesecke C, Busch F, Lehmann C, Schwarze-Zander C, Malin J, Vehreschild JJ, Wasmuth JC, Fätkenheuer G, Rockstroh JK for the Cologne Bonn Cohort. Abstract #580
- 2017 Artikel
(Erstautor) ***Effect of a small molecule Lipid II binder on bacterial cell wall stress.*** Malin J, Shetty AC, Daugherty SC, de Leeuw EP. Infect Drug Resist. 2017;10:69–73
- 2018 Poster
EACS Milano
(Erstautor) ***Regression of Liver Stiffness after Successful HCV Treatment with Direct Acting Antivirals (DAA) in HCV-HIV Co-infected compared to HCV Mono-infected Patients.*** Malin JJ, Boesecke C, Schwarze-Zander Cm Wasmuth JC, Schlabe S, Trebicka J, Spengler U, Rockstroh JK. Abstract #PE16/8